



T.C. CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE SOX2, COX2,
ALDH1 VE P75 ANTİKORLARININ METASTATİK POTANSİYEL VE
PROGNOZ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. Ayşe AKBULUT ÇİÇEKLİ
UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2014



T.C. CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE SOX2, COX2,
ALDH1 VE P75 ANTİKORLARININ METASTATİK POTANSİYEL VE
PROGNOZ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. Ayşe AKBULUT ÇİÇEKLİ
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2014

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Patoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Şahande ELAGÖZ

Üye: Prof. Dr. Ö. Fahrettin GÖZE

Üye: Yrd. Doç. Dr. Ersin TUNCER

Bu tez, 03.07 2014 tarih ve 2014/173 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Okay BULUT

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve bu çalışma süresince bilgi, tecrübe ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen başta tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ersin TUNCER'e olmak üzere kıymetli hocalarım Prof. Dr. Z. Handan AKER, Prof. Dr. Ö. Fahrettin GÖZE, Prof. Dr. H. Reyhan EĞİLMEZ, Prof. Dr. Şahande ELAGÖZ, Prof. Dr. Esin YILDIZ ve Doç. Dr. Hatice ÖZER'e

Acısıyla tatlısıyla hayatımızın en zor zamanlarını birbirimize sarılarak, en güzel anlarında beraber kahkaha atarak geçirdiğim her zaman desteklerini arkamda hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarım Tülay, Mustafa ve Neşe'ye

Özellikle çalışmam süresince her türlü sıkıntıda arkamda olan, benim için ellerinden geleni esirgemeyen sevgili Serkan, Tuğba, Meral, Gonca, Canan, Derya, Kadriye Hanım, Fatma Hanım, Münire, Özlem ve Ümit'e

İstatistiki değerlendirmelerde benden yardımını esirgemeyen değerli hocam Ziynet ÇINAR'a

Her türlü sıkıntıda beni dinleyen, anlayan, sevgisini ve sabrını hiç esirgemeyen hayatımın en büyük şansı sevgili eşime ve kızıma

SONSUZ TEŞEKKÜRLER.....

Dr. Ayşe AKBULUT ÇİÇEKLİ

Sivas, 2014

ÖZET

Akciğer kanseri, günümüzde, kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen ve en fazla ölüme yol açan kanserlerin başında yer almaktadır. Akciğer kanseri, tedavi ve prognoz açısından küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak sınıflandırılır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yaş, cinsiyet, pulmoner fonksiyonlar, eşlik eden hastalık varlığı, hastanın performans durumu, tümör evresi, tümör tipi, moleküler biyolojik faktörler ve tedavi ile ilişkili durumlar prognozu etkileyen başlıca faktörlerdir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinden özellikle adenokanserlerde COX2 over ekspresyonunun birçok farklı mekanizma ile malignensinin progresyonunda payı vardır. ALDH1; akciğer hücrelerinin malign transformasyonuna katkıda tümörün, kök hücre ile ilişkili fonksiyonunu ortaya koyacak, klinik önemi ve prognostik özellikleri ile hedefe yönelik tedavisinde önemli olabilecek potansiyelde bir antijendir. P75 lens epitelinden köken alan bir proteindir ve lenfatik damarlarda VEGFR-C ekspresyonu üzerinden yapısal değişiklikleri düzenleyerek mikroçevre kontrolünde önemlidir. P75'in tümör tarafından eksprese edilen VEGF ve lenfanjiogenez üzerindeki etkisi nedeniyle kanser tedavisinde multipl potansiyel hedefler arasında olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada tümör patogenezinde önemli olduğu bilinen COX2, ALDH1, ve p75 gen ürünü proteinlerin metastatik ve metastatik olmayan akciğerin küçük hücreli dışı karsinomlarında immunhistokimyasal yöntemle ekspresyonlarına bakılarak, bu ekspresyonlardaki olası farklılıkların metastaz potansiyeli ile ilişkili olup olmadığı, eğer gerek tümör tipi ile gerekse çalışılan bu gen ürünü proteinlerin birbirleri ile herhangi ilişkisi saptanabilirse bunun anlamlı olup olmadığı araştırmak için planlandı.

Çalışmaya 30 küçük hücreli dışı akciğer karsinom olgusu dahil edildi. COX2, ALDH1 ve p75 antikoru ile immünohistokimyasal inceleme yapıldı. Sonuçlar prognostik parametreler ile karşılaştırıldı. Çalışmamızda bu belirteçlerle tümör tipi ve prognostik parametreler arasında

belirgin bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte bazı literatür verilerinden farklı olarak P75 ile küçük hücreli dışı akciğer karsinomları ve özellikle yassı hücreli karsinom arasında bir ilişki olduğu sonucuna varıldı. Ancak bu bulguların daha geniş serilerde daha farklı parametreler de eklenerek çalışılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: küçük hücreli dışı akciğer kanseri, COX2, ALDH1, P75, prognoz.

ABSTRACT

Lung cancer is the most common and fatal one of all other cancer types, in both men and women. It is classified as small cell and non-small cell, in terms of treatment and prognosis. Age, gender, pulmonary functions, the presence of concomitant disease, performance status of patient, the stage and type of the tumor, molecular biological factors and conditions associated with treatment are major factors of prognosis in non-small cell lung cancer. Over expression of COX2 contributes the progression of malignancy by several mechanisms, especially in adenocarcinoma members of non-small cell lung cancers. The activity of ALDH1 contributes the malign transformation of lung cells and ALDH1 is a potential antigen which may be important at targeted therapy by stem cell related functions, clinical significance and prognostic features of tumor. P75 is a protein derived from lens epithelium and important in the control of the micro-environment by regulating structural changes via expression of VEGFR-C at lymphatic vessels. It is thought that p75 is one of a potential target at tumor treatment because of the effect on tumor expressed VEGF and lymphangiogenesis. It will be investigated that; while looking the expressions of COX-2, ALDH1, SOX-2 and p75 gene product proteins in metastatic and non-metastatic small cell lung cancers by immunohistochemical methods, is there a relation between probable differences of these expressions and metastasis potential. If it is detected any relationship of these gene product proteins either with each others or tumor types, will also be researched that it is significant or not.

30 non small cell lung cancer case included to study. Immunohistochemical studies were performed with antibodies COX2, ALDH1 and P75. Results were compared with prognostic parameters. As well as, there was no marked relation detected between these reagents and tumor type and prognostic parameters in our study, distinctively by

some litterateur datas, a relation was established between P75 and non-small cell lung cancer, especially squamous cell one. Although it was concluded that, new studies are needed while adding new parameters with wide series of cases.

Key words: Non small cell lung cancer, COX-2, ALDH1, p75, prognosis.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	x
TABLolar	xii
ŞEKİLLER VE RESİMLER.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Embriyoloji.....	4
2.2. Anatomi	7
2.3. Histoloji	12
2.4. Akciğer kanserleri – Genel Özellikler.....	15
2.4.1 Epidemiyoloji ve İnsidans.....	15
2.4.2 Etyoloji.....	16
2.4.3 Klinik özellikler.....	22
2.4.4 Tanı	23
2.5. Akciğerkanserlerinde patolojik özellikleri.....	25
2.5.1. Histopatolojik sınıflama.....	25
2.5.2. Makroskopik ve mikroskopik özellikler.....	27
2.5.2.1. Yassı hücreli karsinom.....	27
2.5.2.2. Küçük hücreli karsinom (KHK).....	30
2.5.2.3. Adenokarsinom	30
2.5.2.4. Büyük hücreli karsinom.....	34

2.5.2.5. Adenoskuamöz karsinom.....	36
2.5.2.6. Sarkomatoid karsinom.....	37
2.5.2.7. Karsinoid tümör.....	39
2.5.2.8. Tükürük bezi tümörleri.....	40
2.5.3.Prognostik faktörler	42
2.5.4. Evreleme.....	44
2.5.5. İmmünohistokimyasal belirleyiciler.....	48
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
4.BULGULAR.....	53
5.TARTIŞMA.....	76
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	96
KAYNAKLAR.....	99
ÖZGEÇMİŞ.....	118

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH: Adrenocorticotropic hormone

ADK: Adenokarsinom

AJCC: American joint committe on cancer

AK: Atipik karsinoid

ALDH: Aldehyde dehydrogenase

BAK: Bronkoalveolar karsinom

BAX: Bcl-2 – associated X protein

BCL-2: B- cell lyhmphoma 2

BDNF: Brain derived neurotrophic factor

BHK: Büyük hücreli karsinom

CEA: Carcinoembriyogenic antigen

COX: Cyclooxygenase

CMV: Cytomegalo virus

DNA: Deoxyribonucleic acid

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

EBER: Epstein Barr virus- encoded small RNA

EBUS: Endobronşiyal ultrasonografi

EBV: Epstein Barr virus

EGFR: Epidermel growth factor receptor

FACS: Flouresence activated cell sorting

HER-2: Human epidermal growth factor receptor-2

HIV: Human immunodeficiency virus

HMWCK: High moleculer weight cytokeratin

HPV: Human papilloma virus

IASLC: International association for the study of lung cancer

KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

LKB-1: Liver kinase B1

MeK: Mukoepidermoid karsinom

MEN: Multiple endocrine neoplasia

mRNA: Messenger ribonucleic acid

NGF: Nerve growth factor

NT: Neurotrophin

PAS: Periodic acid schiff

PGE: Prostaglandin E

RB: Retinoblastoma

RNA: Ribonucleic acid

SOX2: Sex determining region Y-box 2

SRY: Sex determining region Y

PET: Pozitron emisyon tomografisi

TNF: Tumor necrosis factor

TK: Tipik karsinoid

TrK: Trinity rescue kit

TTIA: Trans torasik ince iğne aspirasyonu

UICC: Union for international cancer control

VEGF: Vascular endothelial growth factor

YHK: Yassı hücreli karsinom

TABLolar

Tablo 4.1. Olguların yaş dağılımı.....	53
Tablo 4.2. COX2, ALDH1 ve P75'in ekspresyonlarının 60 yaş altı ve üstü ile karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.3. Olgularda küçük hücreli dışı akciğer kanseri histolojik tiplerinin dağılımı.....	55
Tablo 4.4. COX2, ALDH1 ve P75'in histolojik tipler arasındaki ekspresyonunun karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.5. COX2, ALDH1 ve P75'in tümör çapı ile karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.6. COX2, ALDH1 ve P75 ekspresyonlarının tümör evrelerine göre değerlendirilmesi.....	57
Tablo 4.7. COX2, ALDH1 ve P75'in metastatik tümörlerdeki ekspresyonlarının karşılaştırılması.....	58
Tablo 4. 8. COX2, ALDH1 ve P75 ekspresyonlarının 5 yıl altı ve üstü yaşam süreleri ile karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.9. COX2, ALDH1 ve P75 ekspresyonlarının 2 yıl altı ve üstü yaşam süreleri ile karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.10. COX2'nin 60 yaş üstü ve altı olgularda ekspresyonu.....	61
Tablo 4.11. COX2 ekspresyonunun histolojik tiplerle karşılaştırılması.....	62
Tablo 4.12. COX2 ekspresyonu ile tümör çaplarının karşılaştırılması	63
Tablo 4.13. COX2 ekspresyonunun erken ve ileri evre KHDAK'larla karşılaştırılması.....	63
Tablo 4.14. COX2 ekspresyonunun metastazlı ve metastazı olmayan olgularla karşılaştırılması	64
Tablo 4.15. ALDH1'in 60 yaş üstü ve altı olgulardaki ekspresyonu.....	66
Tablo4.16. ALDH1'in ekspresyonunun histolojik tiplerle karşılaştırılması....	67

Tablo 4.17. ALDH1 ekspresyonunun tümör çapları ile karşılaştırılması.....	68
Tablo 4.18. ALDH1 ekspresyonunun erken ve ileri evre KHDAK'larla karşılaştırılması.....	68
Tablo 4.19. ALDH1 ekspresyonunun metastaz yapan ve metastazı olmayan olgularla karşılaştırılması.....	69
Tablo 4.20. P75'in 60 yaş üstü ve altı olgulardaki ekspresyonu.....	72
Tablo 4.21. P75 ekspresyonunun histolojik tiplerle karşılaştırılması.....	72
Tablo 4.22. p75 ekspresyonunun tümör çapları ile karşılaştırılması.....	73
Tablo 4.23. P75 ekspresyonunun erken ve ileri evre KHDAK'larla karşılaştırılması.....	74
Tablo 4.24. P75 ekspresyonunun metastaz yapan ve metastazı olmayan olgularla karşılaştırılması.....	74

ŞEKİLLER VE RESİMLER

Şekil 1. A. 25. Günlük bir embriyoda solunum divertikülünün kalp, mide ve karaciğer ile ilişkisi B. 5 haftalık bir embriyonun sefalik ucundan geçen sagittal kesit.....	4
Şekil 2. Trakea ve akciğer gelişiminin evreleri A. 5.hafta, B. 6. Hafta, C. 8. Hafta.....	5
Şekil 3. Visseral ve paryetal plevraya ve kalıcı plevral boşluk. Visseral plevra akciğer lobları arasında uzanır.....	6
Şekil4. Mountain ve Dressler'in düzenlediği lenf nodu haritası.....	11
Resim 1. Akciğer yassı hücreli karsinom.....	54
Resim 2. Akciğer adenokarsinom.....	55
Resim3. YHK'da COX2 ile diffüz zayıf boyanma	59
Resim 4. YHK'da COX2 ile fokal orta şiddette boyanma.....	60
Resim 5. ADK'da COX2 ile fokal şiddetli boyanma	60
Resim 6. COX2 ile negatif YHK	61
Resim 7. YHK'da ALDH1 ile fokal orta şiddette boyanma	65
Resim 8. ADK'da ALDH1 ile fokal şiddetli boyanma	65
Resim 9. ALDH1 ile negatif YHK	66
Resim 10. YHK'da p75 ile fokal zayıf boyanma	70
Resim 11. YHK'da P75 ile fokal orta şiddette boyanma	70
Resim 12. YHK'da diffüz şiddetli boyanma	71
Resim 13. P75 ile negatif YHK	71

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sıklığı yüzyılın ortalarından itibaren hızlı bir artış göstererek, bugün kadın ve erkekde en sık görülen ve en fazla ölüme yol açan tümörlerden biri olmuştur. Akciğer kanserinin görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan daha fazladır. Son yıllarda ise erkeklerde azalma eğiliminde iken, kadınlarda sigara kullanımı alışkanlığındaki artış nedeniyle artmaktadır [1-9]. Akciğer kanseri, tüm kanserlerin % 12-16'sını oluşturur. Sigara kullanım alışkanlığının ve içilen sigara miktarının artışı, sanayileşme ile artan çevre kirliliği, göçler ve kentleşme akciğer kanserinin insidans ve mortalitesindeki dramatik artışın sorumlusudur. Histolojik tiplendirme ve evre gözetilmeden 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında, sağ kalım oranları, yıllar içinde giderek artsa da hala çok düşük görülmektedir. 5 yıllık sağkalım; 1974-1976 arasında %12.5, 1996-2000 yıllarında %15.0, 2001-2007 yıllarında ise %16.3 olarak saptanmıştır [10-12].

Akciğer kanseri, tedavi ve prognoz açısından küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılır. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) primer olarak kemoterapi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilirken, KHDAK'nın seçkin tedavisi cerrahidir. KHDAK olgularında çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet, pulmoner fonksiyonlar, eşlik eden hastalık varlığı, hastanın performans durumu, tümör evresi, tümör tipi, moleküler biyolojik faktörler ve tedavi ile ilişkili durumlar prognozu etkileyen başlıca faktörlerdir [13-19].

Cyclooxygenase (COX), 2 izoformu olan COX yolağının hız sınırlayıcı bir enzimidir. COX1 esasen normal dokularda eksprese olan ve birçok önemli fizyolojik fonksiyon için gerekli bir enzimdir. COX2 özellikle neoplastik ve inflamatuvar dokularda eksprese olur. KHDAK'da, özellikle adenokanserlerde (ADK) COX2 overekspresyonu mevcuttur. Öyle ki, birçok farklı mekanizma ile malignitenin progresyonunda payı vardır [5,6,20].

Aldehyde dehydrogenase (ALDH) ailesi intraselüler aldehydlerin oksidasyonundan sorumlu sitozolik izoenzimdir. Erken kök hücre diferansiyasyonunda retinolün retinoik aside oksidasyonuna yardım eder.

Multiple myelom, akut myeloid lösemi beyin ve meme kanserlerinde kök hücre gruplarında artmış ALDH1 aktivitesi bulunmuştur. Bundan dolayı ALDH1 aktivitesi normal ve malign kök hücre gruplarında belirteç olarak kullanılabilir. Sigara içenlerde ALDH1 aktivitesi artar, bu da akciğer hücrelerinin malign transformasyonuna katkıda bulunur. Bununla birlikte ALDH1'in klinik önemi, kök hücre ile ilişkili fonksiyonu henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır [21-25].

SRY-box2 diğer ismiyle SOX-2 geni, hücre yenilenmesinin sürdürülmesi veya undiferansiye embriyonik kök hücrelerin pluripotensi için gerekli, bir transkripsiyon faktörüdür. SOX-2 memelilerin doğumdan itibaren gelişimi ve pluripotent kök hücreler ile birçok yetişkin dokusuna ait kök hücrenin onarımı için gereklidir. Özellikle özefagus ve akciğer yassı hücreli kanserlerinde (YHK) major onkogen olarak tanımlanmıştır. SOX-2 protein ekspresyonu ve gen amplifikasyonu aynı şekilde akciğerin preinvaziv yassı hücre lezyonlarında (displazi, karsinoma insitu) da yüksek oranda pozitif bulunmuştur [26-29].

P75; lens epitelinden köken alan bir proteindir ve lenfatik damarlarda VEGFR-C ekspresyonu üzerinden yapısal değişiklikleri düzenleyerek mikroçevre kontrolü üzerinde etki göstermektedir. Stres işaretlerine yanıt olarak uyarılan lenfanjiyogenez ödemi azaltır ve sıvı klirensi için kapasiteyi artırarak homeostazın korunmasına yardım eder, ancak aynı zamanda tümör metastazlarını da kolaylaştırır [30-32]. P75'in tümör tarafından eksprese edilen VEGF ve lenfanjiyogenez üzerindeki etkisi nedeniyle kanser tedavisinde multipl potansiyel hedefler arasında araştırılmasını gerektirmektedir.

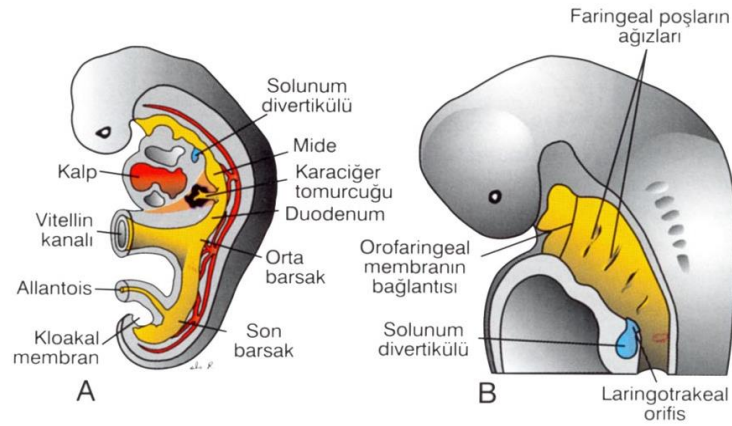
Literatürdeki çalışmalar tüm bu proteinlerin küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin gelişimi ve prognozunda önemli olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada tümör patogeneğinde önemli olduğu bilinen SOX-2, COX2, ALDH1, ve p75 gen ürünü proteinlerin akciğerin metastatik ve metastatik olmayan küçük hücreli dışı karsinomlarında immunhistokimyasal yöntemle ekspresyonlarına bakılarak, bu ekspresyonlardaki olası farklılıkların metastaz potansiyeli ile ilişkili olup olmadığı, gerek tümör tipi, gerekse çalışılan bu gen

ürünü proteinlerin birbirleri ile herhangi ilişkisi saptanabilirse, bunun anlamlı olup olmadığı araştırılacaktır. Bu genlere ait proteinlerin metastaz ile olası bir ilişkisinin saptanması, son dönemlerde kanser tedavisinde önemli bir seçenek haline gelen hedefe yönelik tedavilerde (targeted therapy) yeni seçenekler yaratabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

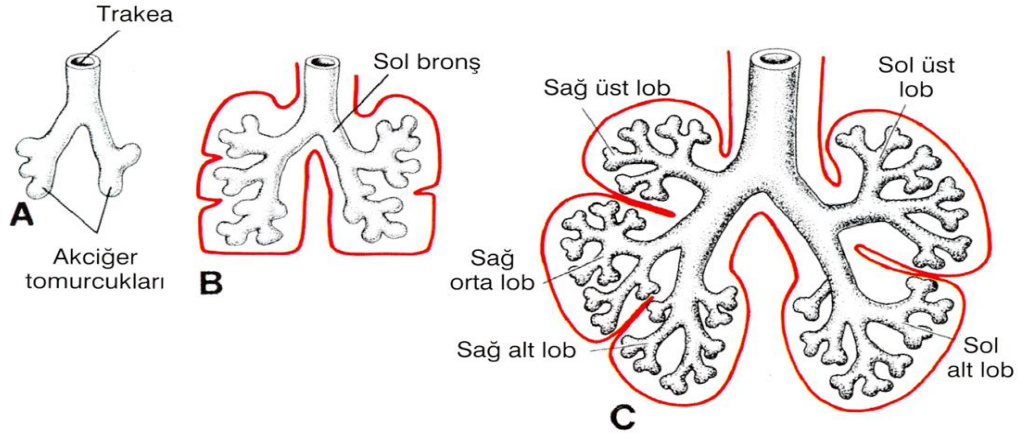
2.1. EMBRİYOLOJİ

Solunum divertikülü (akciğer tomurcuğu) embriyo yaklaşık 4 haftalıkken ön barsağın ventral duvarında bir çıkıntı halinde belirir (Şekil1). Larinks, trakea, bronşlar ve akciğerin iç yüzünü döşeyen epitel tümüyle *endodermal* kökenlidir. Trakea ve akciğerlerin kıkırdak, kas ve bağ dokuları ön barsağın çevresindeki *splanchnik mezoderm*den gelişir [33,34]



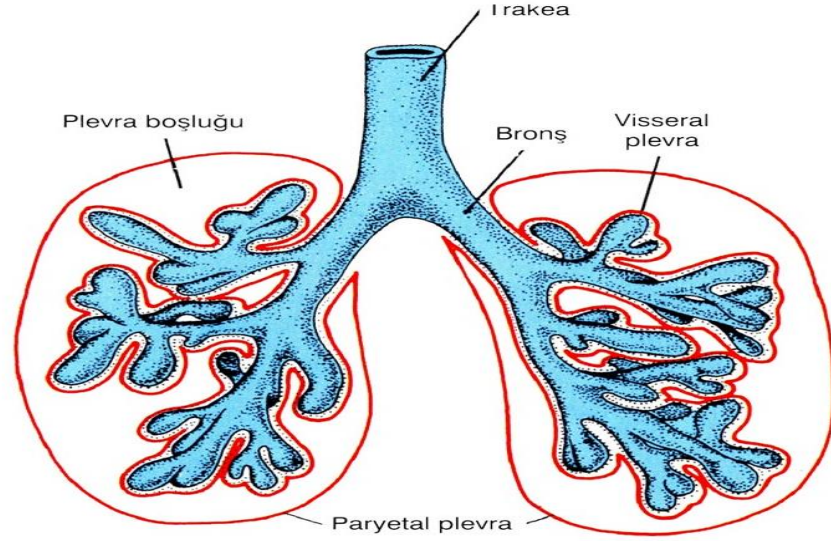
Şekil 1. A. 25. Günlük bir embriyoda solunum divertikülünün kalp, mide ve karaciğer ile ilişkisi **B.** 5 haftalık bir embriyonun sefalik ucundan geçen sagittal kesit

Akciğer tomurcuğu ön barsaktan ayrılışı sırasında, bir yandan trakeayı bir yandan da sağ ve sol bronşial tomurcuklar denilen iki çıkıntıyı oluşturur. Beşinci haftanın başında bu tomurcuklar genişleyerek sağ ve sol ana bronşları meydana getirirler. Bundan sonra sağ ana bronştan üç, sol ana bronştan iki adet sekonder bronş gelişmesiyle sağ akciğerin üç, sol akciğerin iki loblu olacağı belirlenmiş olur (Şekil 2) [34].



Şekil 2. Trakea ve akciğer gelişiminin evreleri **A.** 5.hafta, **B.** 6. Hafta, **C.** 8. hafta

Kaudal ve lateral yönlerde büyümeye devam eden akciğer tomurcukları perikardiyoperitoneal kanallar olarak bilinen dar vücut boşluğuna gömülürler. Perikardiyoperitoneal kanallar peritoneal ve perikardiyal boşluklardan sırasıyla plevroperitoneal ve plevroperikardiyal katlantılarla ayrılırlar. Geride kalan boşluklara primitif pleural boşluk denir. Akciğeri dıştan saran mezoderm tabakası visseral plevraya dönüşür. Vücut duvarının iç yüzünü döşeyen somatik mezoderm tabakasından da paryetal plevra oluşur. Paryetal ve visseral plevra yaprakları arasında kalan boşluğa da pleural boşluk denir (Şekil 3) [33].



Şekil 3. Visseral ve paryetal plevraya ve kalıcı plevral boşluk Visseral plevra akciğer lobları arasında uzanır.

Gelişimin daha sonraki evrelerinde sekonder bronşlar tekrarlayan dikotom bölünmelerle sağ akciğerde 10, sol akciğerde 8 adet tersiyer (segmental) bronş oluşturarak yetişkin akciğerindeki bronkopulmoner segmentleri ortaya çıkarır. Altıncı ayın sonunda yaklaşık 17 yeni bronş oluşur. Doğumdan sonra bronşial ağaç son şeklini almadan altı ek bölünme daha olacaktır. Bu yeni bölünmeler oluşurken ve bronşial ağaç gelişirken, akciğerler daha kaudal bir pozisyon kazanır ve doğumda trakeal bifurkasyon 4. Torasik vertebranın karşısına gelmiş olur [33-35].

Yedinci prenatal aya kadar, bronşioller sürekli olarak daha fazla ve daha küçük kanallara bölünürken (kanaliküler evre), bu yapıları besleyen damarlar da giderek artar. Solunum ancak küboidal solunum bronşial hücrelerinin bir kısmı ince, yassı hücrelere dönüştüğünde mümkün olur. Çok sayıda kan ve lenf kapillerleri ile yakın ilişkide olan bu hücrelerin çevrelediği boşluklar, bu aşamadan sonra terminal keseler (primitif alveoller) olarak bilinir. Yedinci ayda yeterli gaz değişimi sağlayabilecek kadar kapiller ağı mevcuttur ve bebek doğduğu takdirde yaşayabilecek durumdadır [33].

Prenatal hayatın son iki ayında ve postnatal hayatın ilk birkaç yılı boyunca, terminal keselerin sayısı muntazam şekilde artmaya devam eder. Bu sırada keselerin iç yüzünü döşeyen tip 1 alveol hücreleri giderek incelikir ve

kapiller damarlar alveol keseleri içine daha fazla sokulurlar. Epitelyal ve endotelyal hücreler arasındaki bu yakın temas kan–hava bariyerini oluşturur. Endotelyal ve tip 1 alveol epitel hücrelerine ek olarak, alveol yüzey gerilimini azaltan sürfaktan salınımını arttıran tip 2 alveol epitel hücreleri ortaya çıkar [33].

2.2. ANATOMİ

Akciğerler solunumun primer organıdır ve göğüs boşluğunda orta mediastinumda her iki tarafta plevral kese içerisinde yerleşmiştir. Akciğerlerin büyüklüğü, göğüs kafesinin büyüklüğüne bağlıdır. Bu ilke ile değişik kişi ve cinsteki (kadın-erkek) farklılıklar açıklanabilir (Kadınlarda, erkeklere nazaran daha küçüktür). Bir kişinin sağ akciğeri, sola göre % 10 oranında daha büyüktür (Sağ akciğer 625 g, sol akciğer 565 g. Kadardır). Sağ akciğer sola göre biraz daha basıktır. Her akciğerin tepesi (apeks), tabanı (basis), üç yüzü ve üç kenarı vardır [36,37].

Apeks pulmonis: Apertura thoracis superior'dan boyun köküne kadar uzanır. Önde 1. Kostadan 3-4 cm, klavikula'nın 1/3 medialinden 2.5 cm kadar yüksektir. Arkada ise 1. Torakal vertebra hizasındadır [36].

Her iki akciğer diafragma aracılığı ile karın organları ile komşuluk yapar. Sağ akciğer karaciğerin sağ lobu, sol akciğer karaciğerin sol lobu, midenin fundusu ve dalak ile komşudur [36].

Yüzleri:

Basis pulmonis: Akciğerin aynı zamanda diafragmatik yüzüdür. Diafragma üzerine oturmuştur ve konkavdır [36].

Facies mediastinalis: Akciğerin mediastinal yüzeyi, her iki akciğerin birbirine bakan yüzleridir. Hafif iç bükeydir. Her iki akciğerde kalbe ait impressio cardiaca bulunur ve sol akciğerde bu daha büyük bir alanı kaplar. Ayrıca akciğerin bu yüzünde pulmoner damarlar, sinirler ve bronşların geçtiği hilum pulmonis denilen dikey bir yarık bulunur. Bu oluşumların hepsine birden radix pulmonis denir [36].

Facies costalis: Akciğerlerin en geniş yüzüdür ve kaburgaların iç yüzü ile temastadır [36].

Kenarları:

Ön kenar (margo anterior): Kostal ve medistinal yüzlerin önde kesiştiği kısımdır. Sol akciğerin ön kenarında kalbin yerleşmesine uyan incisura cardiaca pulmonis sinistri yer alır [36].

Alt kenar (margo inferior): Kostal ve diafragmatik yüzlerin kesiştiği kısımdır [36].

Arka kenar (margo posterior): Kostal ve mediastinal yüzlerin arkada kesiştiği kısımdır [36].

Akciğer lobları

Her iki akciğer fissurlarla loblara ayrılmıştır. Fissura obliqua her iki akciğerde bulunur. Bu fissur sol akciğeri alt ve üst olmak üzere iki loba ayırırken, sağ lobu fissura horizontalis pulmonis dextri ile birlikte üst, orta ve alt olmak üzere üç loba ayırır. Sağ akciğerde fissura horizontalis üst ve orta lobu, fissura obliqua orta ve alt lobu birbirinden ayırır [36,37].

Plevra

Sağ ve sol akciğeri bir kese şeklinde ayrı ayrı saran çift katlı seröz bir zarıdır [38,39]. Plevra ikiye ayrılır.

Plevra visceralis: İçte bulunur. Akciğer yüzeyini ve loblar arasındaki yüzleri (fissurları) örter [36,39].

Plevra parietalis: Dışta bulunur. Göğüs kafesinin iç yüzünü, diafragmanın çok büyük bir bölümünü örter ve mediastinum'u yanlardan sınırlar. Aralarındaki kapiller aralığa cavitas plevralis denir ve solunum sırasında kolaylık sağlayan bir sıvı içerir. Visseral plevra parietal plevraya dönüşürken hilum pulmonis'in altında uzanan ligamentum pulmonale'yi meydana getirir. Bu ligament akciğerleri destekler [36,39,40].

Arterleri

Pulmoner arterler pulmoner truncus'tan köken alıp akciğerlere oksijensiz kan taşır. Sağ ve sol pulmoner arterler akciğer köküne ilerler, hilusa girmeden önce superior loba dal verirler. Akciğerlerin içinde pulmoner arter ana bronşun posterolateralinde ilerler ve posterior yüzeylerde lobar ve segmental dallar verir. Her bir loba, bronkopulmoner segmente ve lobule

birer dal verir. Pulmoner arterlerin terminal dalları alveol duvarlarında kapillerlere ayrılır [36].

Sağ üst lob sağ ana pulmoner arter tarafından beslenir. Sağ ana pulmoner arter; truncus anterior, posterior ascending arter, superior segmental arter adlı dalları verir [36].

Sol üst lob arteriyal beslenmesinde varyasyonlar sıktır. Sol üst lobun segmental dalları 1-6 arasındadır (8 taneye kadar olabilir). En sık karşılaşılan, apikoanterior, posterior ve lingular dallarıdır [36].

Venleri

Pulmoner kapillerden başlayarak venler birleşerek interlobular septumlara uzanırlar. Her bronkopulmoner segmenti, genellikle eşlik eden bronşun anteriorunda seyreden bir ana ven drene eder. Her iki taraftan gelen superior ve inferior pulmoner venler sol atriumun arka yüzüne açılır. Sağ superior pulmoner ven sağ akciğerin superior ve orta loblarını drene eder. Sol superior pulmoner ven sol superior lobu drene eder. Inferior pulmoner venler, inferior lobları drene eder [36].

Bronşiyal venler akciğerlerin büyük kısmını drene etmelerine karşın, bronşiyal arterler tarafından taşınan kanın az bir kısmını toplarlar. Sağ bronşiyal ven azygous vene, sol bronşiyal ven, hemiazygous vene ya da sol superior intercostal vene drene olur [36].

Superior pulmoner ven interlobar pulmoner arterin üzerinden truncus anteriorun sağ ana pulmoner arterin çıkımının 2-3 cm distalinden geçer. Superior pulmoner vene apikal, anterior ve posterior dallar dökülür.

Orta lob pulmoner veni superior pulmoner venin inferior yüzüne dökülür, nadiren de inferior pulmoner vene dökülür [36].

Lenfatikleri

Superfisyal lenfatik pleksus visseral plevranın altındadır ve akciğer hilusunda bulunan bronkopulmoner lenf nodlarını drene ederler. Buradan trakeal bifurkasyonun sırasıyla superior ve inferiorunda yer alan superior ve inferior trakeobronşiyal lenf nodlarına drene olur [36].

Derin lenfatik pleksus bronşların submukozasında ve peribronşiyal bağ dokusunda yer alır. Alveol duvarlarında lenf damarları bulunmaz. Derin

lenfatik pleksus ana bronşun büyük dallarının çevresinde bulunan pulmoner lenf nodlarına drene olur. Bunlarda hilusta bulunan bronkopulmoner lenf nodlarına drene olur. Sonra trakea ve ana bronş çevresinde bulunan trakeabronşiyal lenf nodlarına ve sonra da bronkomediastinal lenf truncuslarına drene olur. Bronkomediastinal lenf truncusları parasternal, trakeobronşiyal, anterior mediastinal lenf nodlarının bileşkesinden oluşur. Bu truncus'lar subclavian ve jugular venlerin birleştiği yere drene olur. Sol taraf torasik duktusa drene olabilir [36,41].

Lenf Nodu haritası:

Üst mediastinal nodlar

- 1) En üst mediastinal 2) Üst paratrakeal 3) Prevasküler ve retrotrakeal
- 4) Alt paratrakeal (azygos nodunu içeren)

Aortik nodlar

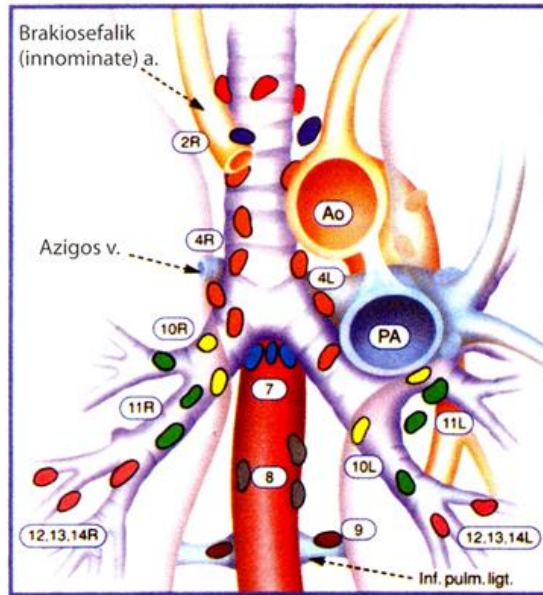
- 5) Subaortik (Aorta - Pulmoner pencere) 6) Paraaortik (çıkan aorta ya da frenik)

Alt mediastinal nodlar

- 7) Subkarinal 8) Paraözefagial (karina altı) 9) Pulmonar ligament

N1 nodlar

- 10) Hiler 11) İnterlobar 12) Lobar 13) Segmental 14) Subsegmental



Superior Mediastinal Nodlar

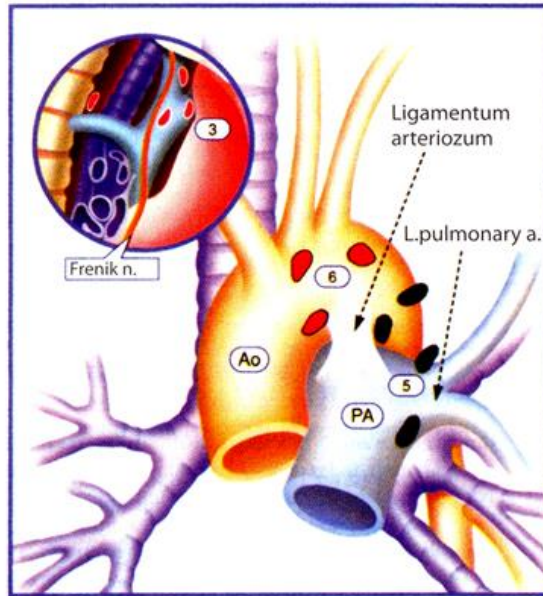
- 1 Yüksek Mediastinal
- 2 Üst Paratrakeal
- 3 Pre-vasküler ve Retrotrakeal
- 4 Alt Paratrakeal (Azigos Nodlar dahil)

N_2 = single digit, ipsilateral

N_2 = single digit, contralateral or supraclavicular

Aortik Nodlar

- 5 Subaortik (AP pencere)
- 6 Para-aortik (asendan aort veya frenik)



Inferior Mediastinal Nodlar

- 7 Subkarinal
- 8 Paraözofajeal (karina altı)
- 9 Pulmoner ligaman

N_1 Nodlar

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

Şekil 4. Mountain ve Dressler' in düzenlediği lenf nodu haritası

2.3. HİSTOLOJİ:

Trakea hilumdan akciğerlere giren iki primer bronşa ayrılır. Primer bronşlar akciğere girdikten sonra aşağı ve dışa doğru inerek sağ akciğerde üç, sol akciğerde iki ana bronşa (sekonder bronş) ayrılır. Bu bronşların her biri bir pulmoner lobu donatır. Bu bronşlar dallanmaya devam ederek hava yolunun distaline doğru terminal bronşiolle, respiratuar bronşiolle, alveoler duktuslara ayrılır ve alveoler keselerle sonlanırlar [35].

Bronşlar

Her primer bronş ikiye ayrılarak 9-12 kez dallanır ve böylece her dal çapı yaklaşık 5 mm oluncaya kadar incelir. Bronş mukozası yapısal olarak kıkırdak ve kasların organizasyonu dışında trakea mukozasına benzer. Büyük bronşlarda kıkırdak halkaları lümeni tamamen çevreler. Bronş çapı azaldıkça kıkırdak halkaların yerini izole hyalin kıkırdak plakları ya da adaları alır. Bronş mukozası arada goblet hücreleri içeren yalancı çok katlı kolumnar epitel ile döşelidir. Goblet hücrelerinden daha az sayıda nöroendokrin hücreler, basal hücreler, fırçamsı hücreler içerir. Yalancı çok katlı epitelin uzunluğu akciğerin periferine doğru gittikçe kısalır. Epitelin altında, bronşun lamina propriasında birbirini çaprazlayan spiral düz kas demetleri yer alır. Solunum bölgesine yaklaştıkça iletili bölümün duvarındaki düz kas demetleri daha da belirginleşir. Lamina propria elastik liflerden zengindir ve çok sayıda seröz - müköz bezler, kıkırdak, sinir, ganglion ve bronşiyal arterin dallarını içerir. Lamina proprianın içinde ve epitel hücreleri arasında çok sayıda lenfositler ve özellikle bronşların dallanma noktalarında lenf nodülleri bulunur [35,42].

Terminal bronşiyoller

Bronşiyoller, çapı 5 mm ya da daha az olan intralobüler hava yollarıdır. Mukozalarında kıkırdak ya da bez içermezler. Mukozası yalancı çok katlı kolumnar epitel ile döşelidir. Epitel distale doğru kübik epitele dönüşür. Bronşlardan terminal bronşiyollere yaklaştıkça goblet ve silyalı hücrelerin sayıları azalırken Clara hücrelerinin sayısı artar. Clara hücrelerinin silyaları koruyan sürfaktan benzeri materyal salgıladıkları ve bronşiyol hasarında progenitör hücreler gibi davranarak bronşiyol tamirinde görev aldıkları

bilinmektedir. Lamina propria büyük oranda düz kas ve elastik liflerden oluşmuştur. Bronşiyollerde ayrıca nöroepitelyal cisimcikler denen özelleşmiş bölgeler bulunur. Bu cisimcikler, salgı granülleri içeren ve kolinerjik sinir sonlanmaları alan Kulchitsky hücreleri olarak bilinen 80-100 hücreden oluşur [42].

Respiratuvar bronşiyoller

Her terminal bronşiyol, solunum sisteminin iletili bölümü ile solunum bölümü arasında geçiş bölgesi olan iki ya da daha fazla respiratuvar bronşiyole ayrılır. Respiratuvar bronşiyoller silyalı kübik epitel ve Clara hücreleri ile döşelidir. Bu bronşiyoller boyunca distale doğru alveol sayısı artar ve alveoller arası mesafe azalır. Alveoller arasında bronşiyol epitel silyalı kübik epitelidir, ancak daha distalde silyalar bulunmayabilir. Epitel altında düz kas ve elastik bağ dokusu vardır [42].

Alveol kanalı

Respiratuvar bronşiyoller boyunca distale doğru bronşiyol duvarına açılan alveol sayısı artar ve sonuçta duvarda alveolden başka bir yapı bulunmaz hale gelir ve tüp artık alveol kanalı adını alır. Alveol kanalları çok ince yassı alveol epitel hücreleri ile döşelidir. Lamina propriada alveollerin kenarları boyunca düz kas hücreleri bulunur. Alveol kanallarının distal ucunda düz kas kaybolur. Buralarda alveoler kanal ve alveoller sadece elastik ve kollagen liflerle desteklenir [42].

Alveol kanalları alveol keseleri ile ilişkili atriyumlara açılır. Her atriyumdan iki ya da daha fazla alveol kesesi çıkar. Atriyumların ağızları, alveol keseleri ve alveoller, elastik ve retiküler liflerden oluşan karmaşık bir ağ ile sarılıdır. Elastik lifler alveollerin soluk alma sırasında genişleyebilmesini, soluk verme sırasında ise pasif olarak büzülebilmesini sağlar. Retiküler lifler ise ince kapillerler ile alveol septumlarının aşırı gerilmesini ve zarar görmesini engeller [35,42].

Alveoller

Alveoller respiratuvar bronşiyoller, alveol kanalları ve alveol keselerinde bulunan yaklaşık 200 µm çapında kese şeklinde çıkıntılardır. Akciğerlerin süngerimsi yapısını sağlayan alveoller, bronş ağacının son

bölümleri olup hava ile kan arasındaki oksijen–karbondioksit gaz değişiminin sağlandığı yerlerdir. Alveoller, tip 1 (skuamöz) ve tip 2 (küboidal, granüler) pnömositlerle döşelidirler. Tip 1 pnömositler alveol yüzeyinin %97'sini kaplar ve sitoplazmalarında gaz değişimi yapılırken, tip 2 pnömositler alveol yüzey gerilimini düşüren sürfaktanı üretir. Ayrıca tip 2 pnömositler hem tip 1 pnömositlerin progenitörleri, hem de alveol hasarında çoğalarak alveol tamirinde görev alan hücrelerdir. Alveollerdeki hava ile kapiller kanı üç komponentten oluşan bir hava–kan bariyeri ile birbirinden ayrılmıştır. Bu komponentler; alveollerin yüzey epiteli ve alveol hücrelerin sitoplazması, alveol ve endotel hücrelerinin kaynaşmış bazal laminası ve endotel hücrelerinin sitoplazmasıdır. Tabakaların toplam kalınlığı 0.1–1.5 µm arasında değişir [35,42].

Alveol duvarının yapısı, dış ve iç ortam arasında difüzyonu artırır. Bu nedenle intraalveoler septum ya da duvar olarak isimlendirilir. Bir alveol septumu arasında kapillerler, fibroblastlar, elastik ve retiküler lifler ile makrofajlar bulunan iki ince yassı epitel tabakasından oluşur. Kapillerler ile bağ dokusu matriksi interstisyumu oluşturur. Alveol septumunun interstisyumunda organizmanın en zengin kapiller ağı bulunur [35].

Alveoler septumun interstisyumunda bazal membran, lökositler, makrofajlar ve fibroblastlar bulunur. Alveol septumunun epitel hücreleri ile endotel hücrelerinin ürettiği iki bazal lamina kaynaşarak bazal membranı oluşturur [42].

Intraalveoler septum, komşu alveolleri birleştiren 10 -15 µm çapında bir ya da daha fazla por içerebilir. Bunlar alveollerdeki basıncı eşitleyebilir ya da bir bronşiyol tıkanığında kollateral hava dolaşımı sağlayabilirler [42].

2.4 AKCİĞER KANSERLERİ – GENEL ÖZELLİKLERİ

2.4.1 EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri günümüzde en çok tanı alan majör kanser tipi olup yeni tanı alan kanserlerin % 12.6'sını, kansere bağlı ölümlerinde yaklaşık 1/5'ini oluşturmaktadır (%17.8) [43]. Erkek ve kadında kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir [44]. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre 2000 yılında 6 milyon, 2005 yılında 7.6 milyon, 2007 yılında 7.9 milyon kişi kansere bağlı nedenlerden hayatını kaybetmiştir [45].

Akciğer kanseri 40-70'li yaşlar arasında sık görülmekle birlikte vakaların yarısından fazlası 65 yaşından sonra tanı alır [46-48]. Erkek/kadın oranı 2.7'dir. Kırk yaşından önce nadir görülür (%2) [43]. Bu yaşta erkek/kadın oranı azalır ve sıklıkla adenokarsinomlar (ADK) görülür [46,49]. Çocukluk çağında nadiren bronkojenik karsinomlar görülebilir [49].

Akciğer kanserleri bölgesel ve cinsiyete göre farklı dağılım gösterir. Erkeklerde en sık Doğu Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya / Yeni Zelanda ve Güney Amerikada, en nadir Çin, Japonya ve Güneydoğu Asya da görülürken, Kadınlarda en sık Kuzey Amerika ve Kuzeybatı Avrupa ülkelerinde, en nadir Avustralya, Yeni Zelanda ve Çin'de görülmektedir [43].

Akciğer kanserlerinin histolojik tipleri de bölgesel ve cinsiyetler arasında farklılıklar göstermektedir. KHAK'ları vakaların %20'sini, büyük hücreli/andiferansiye karsinomlar %9'unu oluşturmaktadır. YHK, erkeklerde görülen akciğer kanserlerinin %44'ünü, kadınlardakinin %25'ini oluştururken, ADK'lar erkeklerde %28'ini, kadınlarda %42'sini oluşturmaktadır. Erkeklerde Kuzey Amerika (ABD, Kanada) ve bazı Asya ülkelerinde (Çin, Japonya) ADK'lar YHK'lardan daha sık görülürken, kadınlarda Polonya ve İngiltere'de YHK'lar, İskoçya'da KHAK'u, diğer ülkelerde ise ADK'lar en sık görülür [43].

Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2000 yılı Türkiye'de yapılan istatistiklerde akciğer kanseri insidansı erkeklerde 15.68/100000, kadınlarda 2.07/100000 bulunmuştur. Aynı istatistiklere göre akciğer kanseri erkeklerde tüm kanserlerin % 26.96'sı olup en çok görülen kanser iken, kadınlarda ise % 5.15'lik oran ile 4. sırada yer almaktadır [50].

Türkiye’de kanser ölüme neden olan 2. en sık nedendir. Kanser kayıt sistemlerinin gelişmesine ve kanser kontrol programlarına pozitif geri bildirimle bağlı olarak 2000 ve 2003 yılları arasında, Türkiye’de kansere bağlı mortalite oranlarında artış olmuştur [45]. Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) tahminine göre bu oran 2030 yılında iki katına çıkacaktır [48].

2005 yılında kanser insidansı 173.85/100000 iken kansere bağlı nedenlerden ölüm %94.62 olarak hesaplanmıştır [51]. Türkiye’de erkekler arasında akciğer kanseri en sık görülen kanser olup (52.73/100000), kadınlarda meme, deri ve tiroid kanserlerinden sonra 4. en sık görülen kanser olarak raporlanmıştır (7.20/100 000) [45].

2.4.2 ETİYOLOJİ

Akciğer kanserleri diğer organlardaki kanserlere benzer şekilde benign bronşiyal epiteli neoplastik dokuya çeviren genetik hasarların adım adım birikimi ile oluşur. Akciğer kanserlerinde birçok kanser tipinin aksine genetik zedelenmeye zemin oluşturan majör çevresel faktörler bilinmektedir. Bu faktörler arasında en sık neden olarak öne çıkan sigara dumanıdır. Hava kirliliği, mesleki maruziyet, iyonizan radyasyon, diyet, pulmoner fibrosis, infeksiyonlar, moleküler değişiklikler ve genetik diğer nedenler arasında sayılabilir [46,49].

Sigara: Yedi binden fazla kimyasal madde ve 60’dan fazla, bilinen ya da şüpheli karsinojen madde içermektedir [52]. Akciğer kanserinin %87’si sigara içenlerde veya yakın zamanda bırakmış olanlarda gelişir [46]. Sigara içicilerinde akciğer kanserine yakalanma riski içmeyenlere göre erkeklerde 8-15 kat, kadınlarda 3-10 kat artmıştır. Sigara bırakıldıktan 15 yıl sonra içmeyenlerle aynı risk oranına yaklaşılar. Birçok çalışmada sigara içmeyenlerde istemeden sigara dumanına maruz kalmakla akciğer kanseri arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir. İstemeden sigara dumanına maruz kalan sigara içmeyen bireyler arasında risk % 20'lere ulaşmaktadır [53,54]. Pipo ve püro içenlerde akciğer kanserine yakalanma riski sigara içenlere göre daha düşüktür. Bu durumun inhale edilme dereceleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [43,46,49]. Akciğer kanserinin sigara ile ilişkisi ilk kez 1950’li

yılların başında gösterilmiştir [43,49,53]. Bilinen en iyi çalışmalardan biri 1951'de Britanya'da 40 000'den fazla doktorun katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Her katılımcıya sigara alışkanlıkları hakkında sorular sorulmuş ve 1964'te sigara içiciliği ile akciğer kanserinden ölüm arasında net kanıtlar elde edilmiştir [55,56].

Retrospektif yapılan birçok çalışma akciğer kanseri gelişimi ile içilen sigara miktarı, maruz kalınan süre ve inhale etme eğilimi arasında anlamlı birliktelik saptamıştır [43,46,49,52]. Sigara dumanına maruz kalma yoğunluğu ve epitelial değişikliklerin oluşumu arasında skuamöz metaplazi ile başlayan, skuamöz displazi, karsinoma in situ ve invaziv karsinomaya ilerleyen lineer bir korelasyon vardır. Yapılan çalışmalarda sigara ile en kuvvetli ilişki santral yerleşim gösteren YHK ve KHK, en az ilişki ise periferik yerleşimli ADK arasında bulunmuştur [43,46,49].

Mesleki maruziyet: Asbestoz akciğer kanseri riskini 5 kat arttıran bir diğer çevresel sebeptir. Özellikle sigara ile birlikteliğinde risk 50-90 kez artar. Sigara içen asbest işçilerinde akciğer kanseri gelişmesi için geçen süre 10-30 yıldır. Asbestoza maruz kalanlarda plevral ve peritoneal mezotelyoma ve gastrointestinal kanser gelişme riskide artmıştır [46,49,53]. Arsenik, klorometil eter, krom, nikel, poliaromatik hidrokarbonlar ve vinil klorid diğer çevresel etkenlerden bazılarıdır. Ayrıca kadmiyum, formaldehid ve dioksin'inde akciğer kanseri gelişiminde şüpheli benzer etkileri olduğu bilinmektedir [49].

İyonize radyasyon: Yüksek doz iyonize radyasyona maruziyetin akciğer kanseri riskini artırdığına işaret eden kesin bulgular vardır [46,49,53, 57]. Hiroshima ve Nagasaki'deki atom bombası atılmasından sonra sağ kalanlar ve ankilozan spondilit veya meme kanseri nedeniyle radyoterapi tedavisi görmüş hastalarda akciğer kanseri riski bir dereceye kadar artmaktayken, görece düşük radyasyon düzeylerine maruz kalan nükleer sanayi işçileri üzerinde yapılan çalışmalarda akciğer kanseri riskinin arttığına işaret eden herhangi bir bulguya ulaşılamamıştır [58]. Günümüzde atmosferik kirleticiler akciğer kanserinin insidansının artışında kısmen de olsa rol almaktadır. Örneğin; radon, her yerde bulunan bir gaz olup yüksek

konsantrasyonda maruziyete kalan işçilerde akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. Uranyum zayıf bir radyoaktif madde olmasına karşın, genel populasyona oranla sigara içmeyen madencilerde 4 kat, sigara içenlerde 10 kat artmış risk söz konusudur. Patogeneze inhale edilen ve bronşlarda çevresel aerosollere tutunarak depolanan radyoaktif parçalanma ürünlerinin yer aldığı düşünülmektedir [46,49,58].

Diyet: Beslenme diyetindeki eksiklikler akciğer kanseri gelişiminde etkili olabilir. Vitamin A ve beta karotenden fakir beslenmenin hayvan modellerinde akciğer kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. İnsanlardaki çalışmalarda da diyetinde betakaroten/retinol miktarı yüksek olanlarda akciğer kanseri riskinin %40 azaldığı tespit edilmiştir [59,60]. Beta karoten, A vitamininin öncülüdür ve turuncgiller, yeşil sebzeler ile balıkta bulunur. Ayrıca yüksek yağlı diyetle beslenen sigara içicilerinde kanser riski daha yüksektir. Sarı-yeşil sebze ve meyvelerin yeterli alımı riski azaltır. Çayın (özellikle yeşil çay) koruyucu olduğuna dair de bazı bulgular mevcuttur [49,53]. Sebze ve meyve yönünden zengin beslenmenin akciğer kanserine karşı koruyucu bir etkisi olduğuna ilişkin sınırlı bulgular bulunmaktadır [61]. Özellikle krusifer grubu sebzelerin tüketilmesinin, muhtemelen içerdikleri izotiyosiyanatlar nedeniyle koruyucu etkisi olduğu öne sürülmüştür [62]. Tahıllar, baklagiller, et, yumurta, süt ve süt ürünleri gibi başka gıdaların tüketilmesiyle ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına karşın, kanserojen veya koruyucu bir etki bulunduğuna dair bulgular bir değerlendirme yapmaya izin verecek ölçüde yeterli değildir [53].

İnflamasyon ve fibrozis: Akciğerde bulunan fibrozis sahalarında kanser gelişim riski artmıştır. İnflamasyon ve oluşan skar zemini ile *M. tuberculosis*'e benzer şekilde inflamasyon ve oluşan oksijen radikalleri ile akciğer kanseri patogenezinde rol alabileceği ileri sürülmektedir. Tüberküloza bağlı skar mevcudiyeti riski 8 kat artırmaktadır [60,63]. Sarkoidozda akciğer kanseri gelişim riski 3 kat fazla bulunmuştur. Sistemik sklerozda da risk yüksektir. Skar zemininde gelişen akciğer kanserinde özellikle ADK tipi gelişir. Türkiye'de akciğer kanseri hastalarının %0.3'ünde idiopatik fibrozis,

%2.9'unda akciğer tüberkülozuna sekonder gelişen fibrozis zemininde kanser geliştiği saptanmıştır [60].

Virüsler: Özellikle onkojenik virüslerin akciğer kanserine yol açabileceği düşünülmektedir. *Human Papilloma virus*'un (HPV) özellikle serotip 16 ve 18'in diğer serotiplere göre bazı çalışmalarda akciğer kanseri ile ilişkili olabileceği gösterilmişse de tüm çalışmalarda ki veriler benzer yönde değildir [49, 64, 65]. *Ebstein Bar virus (EBV)*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Simian virus 40* ve *Measles virus* da akciğer kanseri etiolojisinde suçlanan etkenler arasında yer almakla birlikte eldeki veriler henüz ikna edici düzeyde değildir [49, 65, 66]. *Human immunodeficiency virus (HIV)* ile infekte kişilerde akciğer kanseri insidansında bir artış olmakla birlikte HIV'in akciğer kanseri gelişiminde direkt etkili olduğu ispatlanmamıştır [49, 67].

Genetik ve moleküler değişiklikler: Buraya kadar bahsettiğimiz maruziyetlerin akciğer hücrelerinde oluşturduğu genetik değişimlerin birikmesi ile neoplastik fenotipin ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Büyüme faktörlerinin aktivasyonu hücre yüzeyinde reseptörleri bulunan çeşitli proto-onkogenlere bağlıdır. Bu onkogenler hücre büyümesini ve farklılaşmasını kontrol ederken, ayrıca tümör davranışını etkileme potansiyeline sahiptir. Bazı onkogenler de RNA virüs ailesinden retrovirüsler grubunda tanımlanmış olup akciğer kanseri gelişiminde bu virüslerin etkili olduğu düşünülmektedir [43, 49].

Akciğer kanserinin karsinogenezinde önemli genetik olaylar şöyle sıralanabilir:

- 1- Onkogenlerin mutasyonel aktivasyonu
- 2- Tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu
- 3- Hücre siklusunda görev alan genlerde ortaya çıkan değişiklikler
- 4- DNA tamirinde görev alan genlerde ortaya çıkan değişiklikler
- 5- Büyüme faktörleri ve reseptörlerine ilişkin değişiklikler [43,49, 68].

Başarılı bir malign transformasyon için bir mutasyon yetersizdir. Genelde 20-30 genetik mutasyon sonucunda normal bir dokuda malign değişiklikler görülmeye başlanır [46,49]. İnvaziv akciğer kanserlerinde kromozomlarda 3p14-23, 8q21-23, 9p21, 13q, 17q, 18q ve 22p gibi birçok

farklı allel kayıplarını içeren genetik değişiklikler görülür. Yüksek risk taşıyan soylardan elde edilen toplu bir analizde, 6q23-25 kromozomunda akciğer kanseri için bir tane esas yatkınlık lokusu belirlenmiştir [69]. Akciğer kanserlerinin bütün histolojik tiplerinde özellikle üç aberrasyon sıklıkla izlenir. Bunlar; TP53 mutasyonu, retinoblastom (Rb) yolu ve 3p allel kaybıdır [43, 46].

En sık mutasyona uğrayan tümör supresör gen DNA tamir, apoptoz ve hücre döngüsünü ayarlayan TP53'dür. KHDAK 'nın %50'sinde, KHAK'nın yaklaşık %70'inde TP53 mutasyonuna rastlanır [43]. Normal bir hücrede DNA hasarı olduğunda, p53 geni genomik stabiliteyi sağlamakta ve hücre siklusunu G1 fazında inhibe etmektedir. Böylece hücreye tamir için zaman kazandırmaktadır. Eğer hasar tamir edilemiyorsa hücre apoptozise (programlı hücre ölümü) uğratılır. p53 mutasyonlarında hücreler bölünmeye devam ederler. p53 fonksiyon kayıpları genellikle allelik kayıplar ve somatik missense mutasyonlar şeklindedir. Bu mutasyonlar sonucunda, hem tümör süpresyon fonksiyonlarında kayıp, hem de onkojenik fonksiyon kazanma şeklinde çift bir etki ortaya çıkabilmektedir [70,71].

p53 gen mutasyonları, karsinogenezin erken basamaklarında görülmektedir. Kras geninde belli bir noktada mutasyon olurken, p53 mutasyonları 17. kromozom üzerinde tüm gen boyunca oluşabilmektedir. Mutant p53, karsinoma in situ evresinde gösterilmiştir. Çalışmalarda klinik olarak akciğer kanseri tanısı konmadan bir yıl önce alınan balgam örneklerinde p53 ve ras mutasyonlarının varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle erken tanıda önem taşıdıkları ileri sürülmektedir [49, 70-72].

Akciğer kanserindeki p53 mutasyonları sigara içimi ile ilişkilidir. Sigara dumanı maruziyeti, p53 mutasyonu gelişme riskini arttırmaktadır. Mutasyonların çoğu sigara dumanındaki karsinojenlerin oluşturduğu G-T transversiyonudur. Sigara içen akciğer kanserli olgularda G-T transversiyonu içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur [71-73].

Hücre siklusunda, hücrenin G1'den S dönemine geçişini sağlayan Rb proteinini kodlayan ve en sık mutasyona uğrayan ikinci tümör supresör gen RB-1 (13q11)'dir. Bu yoldaki proteinlerin fonksiyon bozukluğu mitojenik

aktivite ile sonlanmaktadır. Rb kaybı yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerin % 80-100'ünde, KHDAK'lı hastaların % 15'inde görülmektedir [43].

Bazı genetik değişiklikler akciğer kanserlerinin bazı histolojik tiplerinde sık görülür. H-ras, K-ras ve N-ras'tan oluşan RAS ailesi, kanser gelişiminde nokta mutasyonu ile rol oynamaktadır. K-ras mutasyonu en sık 12. kodonda görülmektedir. Bu kodondaki mutasyonlar, ras ailesinin GTPase aktivitesini değiştirebilmekte ve bunun sonucu olarak sürekli sinyal aktiviteleri ortaya çıkmaktadır. Sinyal kaskadında oluşan bu mitojenik uyarılar, malign transformasyona neden olmaktadır [73, 74]. Kras mutasyonu ADK'larda %30 40 oranında bulunur. Diğer KHDAK'ları ve KHAK'larında da nadiren bulunabilir. Ayrıca ADK'ların prekürsör lezyonu olarak kabul edilen atipik alveoler hiperplazilerde de tanımlanmıştır [43, 49]. Kras mutasyonu görülenlerde sağkalımda azalma, erken relaps ve kötü prognoz görülmektedir. K-ras mutasyonu sigara içimi ile ilişkilidir. Sigara içen akciğer kanserli olgularda (%30), hiç içmemiş olanlara (%5) göre K-ras mutasyonu daha sık görülmektedir [43, 68, 74].

Epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) gen mutasyonu ADK'lı hastaların %50'sinde YHK'ların %5'inde, adenoskuamöz karsinomlu hastaların ise %67'sinde görülür [75].

Myc genleri, DNA'ya bağlanan üç nükleer fosfoproteini kodlar. Bu proteinler hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunda etkili olup DNA sentezinin başlamasında rol almaktadırlar. C-myc, N-myc ve L-myc'den oluşan myc geni sıklıkla amplifikasyon ve transkripsiyonel disregülasyon ile onkogen haline dönüşmektedir. Myc gen amplifikasyonu özellikle KHAK'larında %30 oranında görülürken KHDAK'lı hastaların %10'unda da bildirilmiştir. C-myc'nin, tümör büyüme hızında artış ve sağkalımda kısalma ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir [49, 73,76].

Tümör hücrelerini apoptozis'den koruyan başlıca onkoprotein Bcl-2'dir. Bcl-2 ekspresyonu KHAK'larının birçoğunda ve KHDAK'ların bir kısmında tanımlanmıştır. Bcl-2 salınımının kemosenitivite, uzun süreli sağkalım ile ilişkisi ortaya konulmuştur. BAX, Bcl-2 ile ilgili bir protein olup

tümörü baskılayıcı etki göstermektedir. Bcl-2/BAX oranı, hücrenin apoptotik duyarlılığını belirlemektedir [73, 77].

MEN1 gen mutasyonu ve MEN1 genindeki 11q13 lokus kaybı sporadik atipik karsinoidlerin %65'inde bulunmuş ama yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerde tespit edilmemiştir. YHK'larda 3.kromozomda bulunan TP53 gen ailesine ait, P63 proteinini kodlayan TP63 geninde yüksek derecede ekspresyon saptanmıştır [43, 49].

Mesleki ve çevresel kanserojenlere (özellikle iç ortam kirliliği ve radona) maruziyetlerde azalma, meyve ve sebze tüketiminde artış, ilave korunma şansı sağlamaktadır. Önlenbilir en önemli risk faktörü olan sigara içimi elimine edilebilirse veya en azından ciddi şekilde kısıtlanabilirse, bilinen mesleki ve diğer etken maruziyetlerinin de önlenmesiyle akciğer kanseri bugünkü mortalite ve morbiditesinden kurtularak nadir görülen kanserler arasında yerini alabilir [60].

2.4.3 KLİNİK ÖZELLİKLER

Akciğer kanserli hastaların % 90'ı başvuru anında semptomatiktir. Semptomlar nonspesifik olduğundan akciğer kanseri olan hastaların çoğunluğu ileri evrede tanı alır. Bu hastalığın agresif biyolojisini gösterir. Lokal ileri ve metastatik evre olana kadar birçok hasta da belirtiler görülmez. Ayrıca efektif bir tarama testi olmaması da ileri evrede tanı alınmasından sorumlu faktörlerden biridir. Semptomlar tümörün lokal etkilerinden, bölgesel ya da uzak metastazından ayrıca tümörün metastaz ile ilişkili olmayan uzak etkilerinden (paraneoplastik) kaynaklanabilir [78].

Santral yerleşimli tümörlerde öksürük, wheezing, hemoptizi, stridor, dispne ve göğüs ağrısı gibi yakınmalar bulunabilir. Endobronşial obstruksiyona bağlı olarak pnömoni gelişebilir. Tümör periferik yerleşimli ise plevra veya göğüs duvarı invazyonuna bağlı ağrı, öksürük, restriktif değişikliklere bağlı dispne, plevral efüzyona bağlı semptomlar görülebilir. Akciğer kanserine bağlı semptomlar içinde en önemlisi hemoptizidir. Sigara içen ve 35 yaş üzerindeki bir hastada gelişen hemoptizi aksi ispat edilene kadar bronş kanseri olarak kabul edilmelidir [78, 79].

Tümörün komşuluk yoluyla yayılması sonucu değişik belirtiler olabilir. Mediasten invazyonu ile disfaji ve lenfatik obstrüksiyon sonucu efüzyon ile hasta başvurabilir. Sağda yerleşen tümörler vena kava superior sendromuna yol açabilir. Özellikle YHK'da obstrüksiyon yavaş gelişir ve kollateraller oluşabilir. Superior sulkus tümörlerinde omuz ve kola yansıyan ağrı ile seyreden Horner's sendromu gelişebilir. Rekürren laringeal sinir tutulumu ses kısıklığına, frenik sinir paralizi ile dispneye yol açabilir [78].

Malign plevral efüzyonda yan ağrısı ve dispne kaçınılmazdır. KHDAK'unda en sık plevra tulumu sırasıyla büyük hücreli, adeno ve skuamöz hücreli kanser seyrinde oluşur. Küçük hücreli tümörler başvuru anında çoğunlukla uzak metastaz yapmıştır. Kemik iliği ve kortikal kemik tutulumu %15-25 oranındadır. Ekstratorasik lenf nodu tutulumu için skalen, supraklaviküler ve aksiller bölge araştırılmalıdır. Karaciğerin büyük olup olmadığı, SSS ve medulla spinalis metastazı olasılıkları değerlendirilmelidir. Kan biyokimyası tanı için pek faydalı değildir [78].

Paraneoplastik sendromlar tümörlerin immun ya da sekretuar fonksiyonları yoluyla ortaya çıkan ve organ disfonksiyonuna yol açan etkilidir. Bu sendromlar akciğer kanseri hastalarının %10-20'sinde görülür. KHAK'lı hastaların %15'inde uygunsuz ADH salınımı gelişir. Skuamöz hücreli kanserlerde ise %10 oranında hiperkalsemi, yaklaşık %20 oranında çomak parmak görülür. Diğer paraneoplastik sendromlar artmış ACTH yapımı, anemi, hiperkoagülabilité ve periferik nöropatidir [78].

2.4.4 TANI

Akciğer karsinomundan şüphelenilen her hastada detaylı hikaye alınması, fizik muayane yapılması ve gerekli radyolojik incelemenin yapılması gerekmektedir [78, 79].

Semptomatik hastaların hemen hemen tamamında akciğer grafisinde tümöre ait radyolojik bulgular görülebilir. Toraks bilgisayar tomografi (BT) ile tümöre ait daha detaylı veriler sağlanabilir, (tümörün çapı, lokalizasyonu ve metastatik odaklar gibi). Positron Emission Tomography (PET) özellikle metastazların gösterilmesinde yararlı olabilir [79, 80].

Akciğer kanseri şüphesinde sitolojik inceleme için, ekspektorasyon materyali (balgam), Plevra aspirasyon sıvısı, Mediasten irrigasyon sıvısı, bronşioalveoler lavaj, bronş fırçalama sıvısı, İnce iğne aspirasyon materyali (transtorasik ve transbronşial) gönderilir [81].

Histolojik inceleme için ise ekspektorasyon materyali (doku parçaları), Kesici iğne biyopsileri, bronkoskopik mukozal doku biyopsileri ve mediastinal lenf bezleri gönderilir. Rezeksiyon materyalleri ise wedge biyopsi materyali, segmentektomi materyali, akciğer lobektomi materyali ve Pnöminektomidir. Bu materyaller aynı zamanda uygun vakalarda tedavinin bir parçasıdır [81].

Balgam sitolojisi, akciğer kanserinin tanısını koymakta uygulanan duyarlılığı % 66, seçiciliği % 99 olan kabul edilen bir yöntemdir. Fakat balgam sitolojisinin duyarlılığı akciğer kanserinin yerleşimine göre değişir [79, 80].

Proksimal yerleşimli tümörlerde bronkoskopi, periferik olanlarda ise iğne aspirasyon biopsisi tanıyı sağlayabilir. Merkezi endobronşial lezyonlarda akciğer kanseri tanısını koymak için bükülebilir bronkoskopinin duyarlılığı % 88'dir. Transtorasik iğne aspirasyonunun (TTİA) akciğer kanseri tanısı için duyarlılığı % 90'dır. İki cm'den küçük çaplı lezyonlar için daha az duyarlıdır. Son yıllarda endobronşial ultrasonografinin (EBUS); periferik lezyonlarda bu işleme risk katmadan, bükülebilir bronkoskopinin tanısal katkısını arttırdığı görülmüştür (80). Ulaşılabilir plevral efüzyona sahip akciğer kanserinden şüphelenilen hastalarda, torasentez uygulanır. En az iki kez çalışılan sitolojik bulgu olumsuzsa, plevral efüzyonun nedenini belirlemek klinik olarak önemliyse, bir sonraki adımda torakoskopi önerilir [80].

Eğer bu yöntemlerle tanı konmazsa daha invaziv teknikler olan cerrahi yöntemlere başvurulur. Tanı konduktan sonra tedavinin yönteminin belirlenmesi için evreleme yapılması gerekir [79].

2.5 AKCİĞER KANSERLERİNDE PATOLOJİK ÖZELLİKLER

2.5.1 HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA

Akciğer kanserleri gelişmiş ülkelerde kanser ölümlerinin başında gelir ve 40-70 yaşları arasında sık görülür. %2 vaka 40 yaşın altındadır. Ancak yıllar içersinde genç yaştaki akciğer kanseri sıklığı da artma göstermektedir [43, 46, 48]. Akciğer tümörlerinde patolojik inceleme ve sınıflandırma hasta açısından gerçek evrenin ortaya konması ve tedavinin yönlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Sınıflandırmalar epidemiyolojik ve biyolojik çalışmalar sonucunda yapılmış olup, yeni bilgiler ışığında belirli aralıklarla gözden geçirilmektedir.

DSÖ 2004 sınıflandırmasında; akciğer karsinomlarının gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülen üç tür preinvaziv epitelyal lezyon tanımlanmıştır. Bunlar;

1. Skuamöz displazi ve karsinoma in situ,
2. Atipik adenomatöz hiperplazi,
3. Difüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisidir.

Malign epitelyal akciğer tümörleri ise sekiz gruba ayrılmıştır. Bunlar;

1- Yassı hücreli karsinom (YHK)

- ☐ Papiller
- ☐ Şeffaf hücreli
- ☐ Küçük
- ☐ Bazaloid

2- Küçük hücreli karsinom (KHK)

- ☐ Kombine KHK

3-Adenokarsinom (ADK)

- ☐ Adenokarsinom, mikst subtip
- ☐ Asiner adenokarsinom
- ☐ Papiller adenokarsinom
- ☐ Bronkioloalveoler karsinoma
 - o Non-müsinöz

- Müsinöz
- Karışık müsinöz ve non müsinöz ya da tanımlanmamış

- ☐ Müsin yapan solid adenokarsinom
- ☐ Fötal adenokarsinom
- ☐ Müsinöz (kolloid) karsinom
- ☐ Müsinöz kistadenokarsinom
- ☐ Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
- ☐ Şeffaf hücreli adenokarsinom

4- Büyük hücreli karsinom (BHK)

- ☐ Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
 - Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- ☐ Bazaloid karsinom
- ☐ Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
- ☐ Şeffaf hücreli karsinom
- ☐ Rabdoid fenotip içeren büyük hücreli karsinom

5- Adenoskuamöz karsinom

6- Sarkomatoid karsinom

- ☐ Pleomorfik karsinom
- ☐ İğsi hücreli karsinom
- ☐ Dev hücreli karsinom
- ☐ Karsinosarkom
- ☐ Pulmoner blastom

7- Karsinoid tümör

- ☐ Tipik karsinoid
- ☐ Atipik karsinoid

8-Tükrük bezi tümörleri

- ☐ Mukoepidermoid karsinom
- ☐ Adenoid kistik karsinom
- ☐ Epitelyal – myoepitelyal karsinom

2.5.2. MAKROSKOPİK VE MİKROSKOPİK ÖZELLİKLER

2.5.2.1. YASSI HÜCRELİ KARSİNOM

Yassı hücreli akciğer karsinomları bronş epitelinden köken alan, değişik derecelerde keratinizasyon ve hücresel bağlantılar oluşturan, akciğer kanserleri içerisinde p53 mutasyonlarını en sık gösteren tümörlerdir. Genellikle santral bazen periferik yerleşim gösterirler. Akciğer karsinomları içerisinde %20-40 oranında görülür. Sigara kullanımı ile en fazla ilişkisi gösterilen (%90), erkeklerde daha sık görülen bir tümördür [43, 49].

YHK'lar preoperatif biyopsi materyallerinde doğru tanı oranı en yüksek (%79) histolojik tiptir. Diğer tiplere göre daha geç metastaz yaparlar ve genellikle lokal yayılma eğilimindedirler. Akciğerin süperior sulkusunda lokalize olduğu zaman Pancoast tümörü diye adlandırılır ve sıklıkla posterior kostaları destrükte ederek Horner's sendromu'na neden olurlar [43].

Makroskopik olarak santral yerleşimli gri – beyaz, sıklıkla santralinde nekroz alanları ve karbon pigmentleri içeren lezyonlardır. Santral yerleşimli intraluminal polipoid kitleler bronş duvarını ya da çevre dokuyu infiltre edebilir. Bronşiyol lümeni tıkanır, bronşiyal sekresyonlar birikir bu da atelektazi, bronşiyal dilatasyon, obstrüktif lipoid pnömoni ve infektif bronkopnömoniye yol açabilir [43].

Mikroskopik olarak yapısal ve sitolojik maturasyonu bozulmuş üst solunum yolunda görülen çok katlı yassı epitele benzer. İyi, orta ve az diferansiye olarak derecelendirilirler. Tümör; geniş eozinofilik sitoplazmalı, pleomorfik, kromatini kümelenmiş ve kabalaşmış irregüler nükleuslu hücrelerden oluşur. Hücre grupları ortasında, etrafı sağlam tümör hücreleri ile çevrili santral nekroz ile skuamöz debrilere karşı oluşmuş yabancı cisim dev hücreleri görülebilir [49].

İyi diferansiye olan tiplerinde yuvarlak eozinofilik sitoplazmalı keratinize hücreler, skuamöz inci formasyonu ve/veya interselüler köprüler görülebilir [43, 49, 82]. Az diferansiye YHK'ları; yüksek dereceli ADK'lar, KHAK'lar ya da büyük hücreli undiferansiye karsinomlardan ayırt etmek zor olabilir. Çünkü az diferansiye YHK, küme ya da tabakalar yapan farklı çaplardaki primitif epiteloid hücrelere benzer tanımlanamayan hücre

proliferasyonundan oluşur. Keratinizasyonu ve interselüler köprüleri görmek detaylı inceleme gerektirir. Keratinizasyon, az diferansiye olanlarda tek hücre keratinizasyonu şeklinde görülebilir ya da görülmeyebilir [49, 82, 83].

Santral YHK'larda tümör iki tip majör yayılma paterni gösterir. Birincisi subepitelyal yayılım gösteren ve/veya göstermeyen intraepitelyal yayılım, ikincisi endobronşiyal polipoid büyümedir [43]. Yaygın intraepitelyal yayılım ana bronşlarda, bronşiyal glandların epitelinde ya da duktuslarda sıktır. Erken invaziv YHK'larda iki patern tanımlanmıştır:

- 1- Glandüler duktusların tutulduğu ve submukozal invazyon gösteren bronş mukoza epiteli boyunca yayılım (creepeing tip)
- 2- Epitelden stromaya doğru derinlemesine invazyon gösteren küçük polipoid mukozal lezyonlar (penetrating tip)

İleri evre hastalarda mediastinal dokulara direk invazyon görülebilir. Periferik yerleşimli YHK'lar genelde solid nodüller şeklinde görülürken, intrabronşiyal nodüller büyüme ya da intraepitelyal yayılım da gösterebilirler. İleri evre periferik yerleşimli hastalarda direk göğüs duvarı ya da diafragma invazyonu görülebilir [43].

İmmünohistokimyasal yöntemler tanısal değil tanıya yardımcı yöntemlerdir. YHK'lar yüksek moleküler ağırlıklı keratinlerle (HMWCK), sitokeratin 5/6 ve karsinoembriyogenik antijenle (CEA) güçlü reaksiyon gösterirler [43, 84].

Papiller Varyant

Endobronşiyal, ekzofitik ve papiller büyüme gösterirler. Bu tümörlerde çoğu zaman invazyon görülürken bazen invazyonsuz intraepitelyal yayılım gösterirler [43]. Yeterli atipinin varlığında invazyonun olmaması tanıyı değiştirmez. Küçük biyopsi örneklerinde ve özellikle iyi diferansiye olanlarda papillom ile papiller YHK'ları ayırt etmek çok zordur. Üst solunum yolunda görülen verrüköz karsinomlar akciğerde nadirdir ve sınıflamada papiller YHK grubuna dahil edilmiştir [84].

Berrak Hücreli Varyant

Hemen hemen tamamen berrak sitoplazmalı hücrelerden meydana gelir [43]. Berrak hücreli görünüm intrasitoplazmik artmış glikojen nedeniyledir ve histokimyasal olarak diastazla solan PAS pozitiflik tanıya yardımcıdır [84]. Büyük hücreli karsinomlardan, berrak değişiklik gösteren ADK'lardan ve böbreğin berrak hücreli karsinom metastazlarından ayırmak güçtür [43].

Küçük Hücreli Varyant

Kötü diferansiye YHK'lardır. Fokal alanlarda skuamöz diferansiasyonun seçilebildiği küçük çaplı tümör hücrelerinden oluşan tümörlerdir. Tümör hücreleri; kaba ya da veziküle nükleuslu KHAK hücrelerinden daha belirgin nükleolus içeren, daha geniş sitoplazmalı ve sitoplazma sınırları seçilebilen hücrelerdir. Fokal alanlarda hücreler arası köprüleşme ya da keratinizasyon seçilebilir. Tanı koyarken KHAK'ya ait histolojik komponentlerin olmadığı doğrulanmalıdır [43, 84].

Basaloid Varyant

Histolojik olarak epidermisin basal tabakalarını anımsatan, küçük, oval ya da içsi hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı hücrelerdir. Tümör kitlelerinin ortasında keskin sınırlı nekroz, periferindeki hücrelerde palizatlanma görülür [84]. Tümöral hücre grupları arasında küçük keratin yuvalarının ya da keratinosit hücrelerinin görülmesi tanıda yardımcı olur. Bir tümöre basaloid tip YHK tanısı koyabilmek için skuamöz diferansiasyonun gösterilmesi gerekir. Bu diferansiasyon görülmezse, tümör, büyük hücreli karsinomun basaloid varyantı tanısını alacaktır [43, 84].

2.5.2.2. KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM

KHAK; biyolojik davranışı, tedavi şekli ve prognozu KHDAK'dan ayrılır. KHAK'nın 'doubling time'ı çok yüksektir; bu nedenle çok hızlı büyür. Tanı anında çoğunlukla yaygın hastalık evresinde olması, uzak organ metastazı ve bölgesel lenf bezi tutulumu bulunması nedeniyle sistemik bir hastalık olarak kabul edilir. Paraneoplastik sendromların en sık görüldüğü akciğer kanseri tipidir [43, 49]. Akciğer kanserlerinin %15-25'ini oluşturur. KHAK %70 oranında santral yerleşim gösterir ve tanı anında %90 lenf bezi tutulumu

vardır. Proto-onkogen aktivasyonu (c-myc, n-myc, lmyc), tümör süpresör gen kaybı veya inaktivasyonu (3p kaybı, rassf1, rar-b, p-53) olması belli başlı genetik değişikliklerdir [43, 84].

Makroskopik olarak tümör sıklıkla santral yerleşimlidir. Kesit yüzeyi beyaz–ten renkli, yumuşak kıvamlı, geniş nekroz alanları içerir ve sıklıkla nodal tutulum gösterir. Tümör tipik olarak bronş boyunca submukozal yayılım gösterir. Yaklaşık %5 oranında periferale coin lezyonlar bulunur [43].

KHAK'lar; nöroendokrin özellikteki epitelyal hücrelerden gelişir. Trabeküler, periferale palizatlanma gösteren, rozet formasyonu ve yuvalanmalar yapan yapısal paternleri vardır. Tümör hücreleri küçük (< 3 lenfosit boyu), yuvarlak, ovoid ya da içi nükleus ve dar sitoplazmaya sahiptir. Nükleer kromatin ince granüler, nükleol yok ya da belirsizdir. Nükleusların birbirlerine bakan yüzlerinde düzleşme (moulding) sıktır. Mitoz yüksek oranlarda görülür (>60/2mm)[43]. KHAK'ların biyopsi spesmenlerinde tümör hücrelerinde sıklıkla ezilme artefaktı ve buna bağlı olarak hücrelerde uzun ip şeklinde uzama görülür. Ayrıca tümöral hücre grupları arasında sıklıkla hematoksifil materyal birikintileri görülür. Ancak KHAK açısından uyarıcı olan bu bulguların lenfoma gibi bazı tümörlerde de görülebildiği unutulmamalıdır [49, 82].

İmmünohistokimyasal belirteçler nöroendokrin diferansiasyonu göstermede yardımcıdır. Vakaların çoğunda CD56, kromogranin ve sinaptofizin gibi nöroendokrin belirteçler pozitifdir [43, 82, 84]. KHAK'ların yaklaşık %10'unda nöroendokrin belirteçler negatif olabilir. Ayrıca TTF1 ile de %90'nın üzerinde pozitif boyanma saptanır [43].

Kombine KHK

KHAK ve KHDAK'ların kombinasyonundan oluşur. Kombine KHAK ve BHK demek için en az %10 büyük hücre komponenti bulunmalı [43].

2.5.2.3. ADENOKARSİNOM (ADK)

ADK'lar akciğer kanserleri arasında son yıllarda en sık görülen histolojik alt tip olmuştur [43,84]. Tüm akciğer kanserleri arasında %25-40 oranında görülür [83]. Glandüler diferansiasyon veya müsin üreten epitelyal

bir tümördür. Sigara içiminin tümörle ilişkisi diğer tiplere göre daha az olmakla birlikte, son yıllarda düşük katranlı sigaraların daha derin aspirasyonu ile oluşan etkinin bu tip tümörlerin artmasına yol açtığı düşünülmektedir. Sigara içmeyen kadınlarda daha sık görülür [52].

Moleküler biyolojinin ve teknolojinin gelişimi, yöntemlerin çeşitlenmesi, kanser oluşum mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını ve buna yönelik tedavilerin de ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bronşioalveoler karsinom ve EGFR inhibitörleri son yıllarda en çok üzerinde çalışılan konu olmuştur. Bu noktadan yola çıkarak, akciğer karsinomlarının subtipleri önem kazanmış, moleküler belirteçler ile mikroskopik subtipler arasındaki bağlantılar araştırılmaya başlanmıştır. Özellikle heterojen bir grup olan akciğer ADK'larda DSÖ sınıflaması yetersiz kalmıştır. 2004 DSÖ sınıflamasının revize edilmesi gerektiği tartışılmaktadır [85, 86].

ADK'lar genellikle periferik yerleşim gösteren, tek ya da multipl büyük çaplara ulaşabilen kitleler şeklinde görülürler. Altı makroskopik paterni vardır [43, 49, 82, 84].

En sık görülen paternde tümör periferik yerleşimlidir. Kesit yüzeyi gri-beyazdır. Santralinde fibrozis ve plevral çekinti görülür. Plevral çekintinin olduğu santral alanda antrakoz pigmenti içeren V şeklinde desmoplastik fibrosis görülür. Kanama, kavitasyon ve nekrozun eşlik ettiği fibrotik alanlarda mikroskopik olarak invazyon tanımlanmıştır. Tümör sınırları lobüle iyi sınırlı ya da ışınal tarzda olabilir [43, 49, 82].

İkinci paternde tümör endobronşiyal ya da santral yerleşimlidir. Mukozanın korunduğu polipoid ya da plak tarzında büyüyebilirler. Bronş lümeninin tıkanmasına bağlı olarak distal parankimde lipoid pnömoni görülebilir [43, 49, 82].

Üçüncü paternde kitlenin altında diffüz pnömoni benzeri lobar konsolidasyon alanları görülür. Bu görüntü müsinöz bronşioalveolar karsinom (BAK) için tipiktir [43, 49, 82].

Dördüncü patern diffüz bilateral akciğer hastalığından meydana gelir. Bazı vakalarda kitleler tüm lobları kaplayacak kadar büyür. Bazı vakalarda da

lenfatik yayılımı bağılı olarak parankimde interstisyel pnömoniye düşündüren görünüm ortaya çıkar [43, 49, 82].

Beşinci paternde tümör visseral plevrayı o kadar geniş tutar ki, bu görüntü malign mezotelyoma ile karışabilir [43].

Altıncı paternde ADK fibrosis zemininde gelişir. Parankimde lokalize skar ya da diffüz interstisyel fibrozis görülür [43].

BAK'ın periferik özelliği bir yana bırakılırsa diğer tipler alveol veya bronşioalveolar epitelden gelişir, endobronşiyal olabilir [43, 83]. ADK'lar sıklıkla birçok paterni birarada içerir [83, 84]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bu heterojenitenin nedeninin farklı ADK'ların farklı prekürsör hücre kaynaklı olduğunu göstermektedir [84]. İki santimetreden küçük tümörler ise genellikle tek tipte görülür. Her tipte az ya da çok epitelyal müsin saptanır. Derecelendirme genel kriterlere göre yapılır. Mikst tiplerde derecelendirme kriterlerini belirlemek zor olabilir. Solid tip genellikle kötü diferansiyedir [83].

Adenokarsinom, mikst subtip

Rezeksiyon materyallerinde en sık rastlanılan subtipdir. ADK rezeksiyon materyallerinin yaklaşık % 80'ini oluşturur. İyi, orta ve kötü gibi farklı diferansiasyon gösteren farklı subtiplerin birlikte görüldüğü histolojik tiptir. En sık birlikte görülen subtipler; asiner, papiller, bronşioalveolar ve müsin üreten solid ADK'lardır [43]

Asiner Adenokarsinom

Clara hücreleri içeren bronş epitel ya da glandlarına benzeyen, müsin üreten, kolumnar ya da küboidal hücrelerden oluşan asini ve tübül formasyonu gösteren tümöral lezyonlardır [43].

Papiller Adenokarsinom

Tümör hücreleri papiller yapılar oluşturur. Müsinöz ya da non müsinöz (Clara hücreleri-tip II pnömositler) hücrelerden oluşan papiller yapılar görülür. Nekroz ve parankim invazyonu görülebilir. Fibrovasküler kor içermeyen papiller yapılar mikropapiller paterni destekler, bu da kötü prognozu gösterir [43, 83].

Bronşioalveoler Karsinom

Bronşioalveoler “lepidik” büyüme paterni gösteren tümördür. Stromal, plevral ve vasküler invazyon görülmez. İnvazyon olmadığının gösterilmesi küçük biyopsilerde mümkün olmadığı için bu tanı rezeksiyon materyalinde konulabilir. Müsinöz ve non-müsinöz olmak üzere iki tipi vardır [43, 83].

Non-müsinöz tip, Klara hücresi ve tip II pnömosit kökenlidir. Atipik adenomatöz hiperplazinin bu tipin öncüsü olduğu üzerinde kuvvetli deliller vardır [83]. Non müsinöz BAK’da septal geniş skleroz ve artan elastik dokuya bağlı olarak alveolar kollaps görülür. Bu durumda non müsinöz BAK’ı erken invaziv ADK’lardan ayırt etmek güç olur. İnvazyon artmış sitolojik atipi, fibroblastik stromal reaksiyon ve genelde asiner büyüme paterni ile birlikte görülür [43].

Müsinöz tip, tek bir nodül oluşturabileceği gibi multinodüler ya da pnömonik tipte görülebilir [83]. Düşük dereceli lezyonlardır. Tümör goblet hücreleri benzeri müsin üreten, soluk sitoplazmalı, nükleusu bazalde yerleşmiş uzun kolumnar hücrelerden oluşur. Sitolojik atipi genelde minimaldir. Bu histolojiye sahip milimetrik boyuttaki lezyonlarda müsinöz BAK akla gelmelidir. Bu tipin metastatik (özellikle gastrointestinal sistem) tümörlerden ayırımı gereklidir [43].

Bazen müsinöz ve non müsinöz BAK bir arada bulunabilir. Bunlar soliter ya da multifokal kitleler oluşturabilirler [43].

Müsin Yapan Solid Adenokarsinom

Asiner, tübüler ve papiller gibi ADK yapısı göstermeyen, ancak epitelyal müsin içeren hücrelerden oluşur. Tümörü tanımlamak için en az iki büyük büyütme alanında beş veya daha fazla müsin içeren hücre olmalıdır. Histokimyasal yöntemlerden Müsikarmen veya diastazlı PAS ile ayırıcı tanısı yapılır. Damla halinde müsinin BHK ve YHK gibi diğer tiplerde de görülebileceği unutulmamalıdır [43, 83]

Fötal Adenokarsinom

İyi diferansiye f3tal ADK 3nceleri pulmoner blastomun alt grubu iken, bu sınıflamada daha iyi prognoz ve p53 mutasyonlarının g3r3lmemesi nedeni ile ADK'ların alt grubuna alınmıştır [83].

F3tal akciğer tubullerine benzer, glikojenden zengin, silyasız gland3ler elemanlardan meydana gelir. T3m3ral h3crelerdeki subn3kleer ve supran3kleer glikojen vakuolleri endometrioid g3r3n3m3 andırır. Eozinofilik yuvarlak sitoplazmalı poligonal h3crelerden oluşmuş morullar sık g3r3l3r. F3tal ADK'da diğer ADK subtipleri birlikte g3r3lebilir [43].

M3sin3z (kolloid) Karsinom

Kolloid karsinom, m3sin g3lleri içersinde k33k t3m3r h3cre grupları içerir. Gastrointestinal sistemdeki t3m3r h3crelerine benzer [43].

M3sin3z Kistadenokarsinom

T3m3r fibr3z bir bağ dokusundan oluşan kaps3l ile çevrilmiştir. İyi sınırlıdır. T3m3r3n santralinde kistik değişiklikler, m3sin g3lc3kleri ve alveol duvarına doğru b3y3yen neoplastik m3sin3z epitel g3r3l3r [43].

Taşlı Y3z3k H3creli Adenokarsinom

Taşlı y3z3k h3creli tip sıklıkla akciğerin diğer ADK tiplerinde g3r3len fokal paterndir. Metastatik gastrointestinal ADK'lardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır [43].

Berrak H3creli Adenokarsinom

Berrak h3creli karsinom berrak h3crelerden oluşur. Akciğerin ADK'larının diğer tiplerinde en sık, fokal rastlanan tiptir. Tanı verebilmek için maj3r komponentin berrak h3crelerden oluşması gerekir. B3breğin berrak h3creli ADK'larının metastazından ayrılması gerekir [43].

2.5.2.4. B3Y3K H3CRELİ KARSİNOM

BHK tanısı bir eleme tanısıdır. YHK, ADK ve KHAK 3zelliklerini taşımayan, bir çeşit az diferansiye KHDAK'dır. Akciğer karsinomlarının %9'unu oluşturur. Sigara içenlerde sık g3r3l3r. Hastalar çoğunlukla erkek ve ortalama 60 yaşında tanı alır [43, 82, 83].

Makroskopik olarak genellikle periferel yerleşimli b3y3k kitleler şeklinindedir. apı genellikle 5 cm 3zerindedir [82]. T3m3r sıklıkla visseral

plevrayı, göğüs duvarını ve komşu yapıları invaze eder. Kesit yüzeyi ten – pembe renkli, yumuşak, sıklıkla kanamalı ve nekrotiktir. Nadiren kavitasyon izlenebilir [43, 49, 82].

Mikroskopik tanı konarken kural olarak öncelikle YHK, ADK ve KHAK'lar dışlanmalıdır. Tümör tabakalar ve kümeler oluşturan, geniş sitoplazmalı, nükleolü belirgin veziküle nükleuslu poligonal hücrelerden oluşur. Minimal glandüler ve skuamöz diferansiasyon görülebilir [43, 82].

Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, daha önce küçük hücreli tümörler spektrumunda yer alırken, bu sınıflamada, BHK grubuna alınmıştır. Hücreler morfolojik ve immünohistokimyasal olarak nöroendokrin özellikler gösterir. Tümör hücreleri büyük, bol sitoplazmalı, sıklıkla belirgin nükleus içerir. Bu özellikleri ile KHAK'dan ayrılır. Nekroz ve mitoz sıktır (10 büyük büyütmeye, 11 den fazla) [43, 82, 83].

Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinomların, ADK, YHK gibi diğer tiplerle birlikte görülmesidir. KHK'larla birlikte görüldüğünde KHAK'nın mikst tipi olarak sınıflandırılması önerilmektedir [43, 83].

Bazaloid Karsinom

Solid nodüler, anastomoze trabeküler ve periferik palizatlanma yapan invaziv büyüme gösteren tümöral hücre gruplarından oluşur. Vakaların %85'i ekzofitik, endobronşiyal büyüme gösterir [49]. Tümör hücreleri küçük, uniform, fusiform küboidaldir. Nükleusları hafif hiperkromatik, kromatinleri ince dağılmıştır. Nükleol yok ya da belirsizdir. Sitoplazma dardır ama moulding izlenmez. Mitoz sıktır (>15/10 BBA). Tümöral hücre gruplarında keratinizasyon görülmez. Stromada hiyalin veya mukoid dejenerasyon ve sıklıkla kistik boşluklar ile komedo nekroz ve rozet yapıları görülebilir [43, 49, 83, 84]. Fokal nöroendokrin belirleyicileri genelde negatiftir. %10 vakada tümör hücrelerinin %20'sinde pozitiflik saptanabilir. TTF-1 negatiftir [43].

Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom, büyük veziküler nukleuslu, iri eozinofilik nukleoluslu hücrelerden oluşan, belirgin lenfositik infiltrasyon gösteren sinsityal gruplar ile karakterlidir. Metastazlarında da lenfoid stroma görülür. Nadiren intratümöral amiloid birikimi vardır. Hücrelerde EBER1-RNA saptanır. Genç, sigara içmeyen kadın hastalarda sıktır [43, 49, 83, 84].

Berrak Hücreli Karsinom

Büyük berrak ya da köpüksü sitoplazmalı poligonal hücrelerden meydana gelir. Tümör hücreleri glikojen içerebilir / içermeyebilir [43, 84].

Rabdoid Fenotip İçeren Büyük Hücreli Karsinom

Rabdoid Fenotip İçeren BHK tanısı koyabilmek için tümör hücrelerinin en az %10'unun rabdoid özellikte olması gerekir. Rabdoid özellikte saf ADK'lar çok nadir görülürler. Tümöral hücrelerde karakteristik eozinofilik globüller görülür. Bu globüller vimentin ve sitokeratin ile pozitif boyanabilirler. Küçük ADK odakları ve nöroendokrin diferansiasyon görülebilir [43, 84].

2.5.2.5. ADENOSKUAMÖZ KARSİNOM

Bu tip tümörde YHK ve ADK birlikte görülür. Görülme sıklığı tüm akciğer kanserleri içinde %5'i geçmez [82]. Adenoskuamöz demek için her bir tipin en az %10 oranında görülmesi gereklidir. Küçük biyopsilerde her iki komponent görülemeyeceği için tanı koymak güç olabilir. Erken metastaz yaparlar. Saf yassı hücreli ve ADK'lara göre daha kötü prognozludurlar [43, 82, 84].

Genellikle periferik yerleşir ve santral skar içerirler. Makroskopik olarak diğer küçük hücreli dışı akciğer kanserlerine benzerler [43].

Mikroskopik olarak iyi diferansiye YHK ve ADK'ları tanımak kolaydır. Bazı YHK'larda fokal müsin görülebilir. Eğer ADK komponenti asiner, papiller ya da bronşiolalveolar paternde ise tanı daha kolay konur ama müsin üreten solid ADK tipinde ise tanı koymak güç olabilir. ADK tanısı koyabilmek için bir büyük büyütmede 5'den fazla müsin damlası görmek gerekir. Stromada amiloid benzeri materyal görülebilir. Bazen BHK alanları görülebilir ama bu tanıyı değiştirmez [43, 84].

2.5.2.6. SARKOMATOİD KARSİNOM

Sarkom veya sarkoma benzer (iğsi ve/veya dev hücreli) diferansiyasyon gösteren az diferansiye KHDAK'lardır. Bu grupta pleomorfik karsinom, iğsi hücreli karsinom, dev hücreli karsinom, karsinosarkom ve pulmoner blastom yer almaktadır [43].

Bu grup tümörler, akciğer tümörleri arasında %0.3-1.3 oranında görülürler. Ortalama 60 yaş civarında, erkeklerde kadınlara göre dört kat fazla görülür [43].

Santral veya periferik yerleşimli çapları genelde 5 cm'den büyük iyi sınırlı kitlelerdir. Üst loblarda daha sık görülürler. Kesit yüzeyleri sarı-krem ten renkli, kumsu, mukoid, kanamalı ve nekrotik olabilir. Göğüs duvarını invaze edebilirler. Sesil ya da pedinküllü endobronşiyal yerleşimli tümörler daha küçük olabilir ve altlarındaki akciğer parankimini infiltre edebilirler [43].

Agresif tümörlerdir. Periferik yerleşimli olanlar santral yerleşimli olanlara göre daha ileri evrede tanı alır. Histopatolojik olarak beş tipi vardır [43].

Pleomorfik Karsinom

Pleomorfik karsinom, iğsi veya dev hücreli komponent içeren adeno, yassı hücreli, BHK ya da pür iğsi veya dev hücreli karsinom şeklindedir. Pleomorfik karsinom demek için iğsi veya dev hücreli alanların oranının en az %10 olması gereklidir [43, 82, 84].

Stroma fibröz ya da miksoid olabilir. Poligonal diskoheziv malign dev hücreler, uni/multinükleer, yoğun eozinofilik sitoplazmalı, pleomorfik nükleuslu hücreler görülür. Emperipolezis, yaygın damar invazyonu ve geniş nekroz alanları görülebilir [43,84].

İğsi Hücreli Karsinom

İğsi hücreli karsinom, irregüler demetler ve koheziv kümeler yapan, hiperkromatik nükleuslu, nükleollerini belirgin iğsi şekilli hücrelerden oluşur. ADK, YHK, dev hücreli ve büyük hücreli karsinomun spesifik paternlerine rastlanmaz. Tümöral gruplar çevresinde fokal yoğun lenfoplasmatik infiltrasyon görülür. İnflamasyonun yoğun olduğu nadir vakalar inflamatuvar myofibroblastik tümör ile karışabilir [43]

Dev Hücreli Karsinom

Pleomorfik karsinomdaki dev hücelere benzer, pleomorfik, multi ve/veya mononükleer dev tümör hücrelerinden oluşur. Nükleuslar pleomorfik ve sıklıkla multilobülerdir. Emperipolezis ve stromada nötrofillerden zengin yoğun iltihabi infiltrasyon görülür. Elektron mikroskopunda içsi ve dev hücreli karsinomlarda paranükleer filamentler ve tonofibriller gösterilmiştir [43].

Karsinosarkom

Karsinosarkom; karsinom ve malign kıkırdak, kemik veya iskelet kası gibi diferansiye sarkom alanlarının birlikteliği ile karakterlidir. Karsinomatöz komponent sıklık sırası ile skuamöz, adeno, büyük hücreli karsinomdan oluşur. Yaklaşık %20 vakada Fötal ADK alanları görülebilir. Ancak blastomatöz stroma görülmez [43, 83, 84].

Dikkatli arama ile küçük odaklar halinde rabdomyosarkom, osteosarkom ve kondrosarkom alanları görülebilir. Tümör içerisinde birden fazla diferansiye sarkom alanı bulunabilir. Metastaz yaptıklarında genelde epitelyal ve mezenkimal komponent bir aradadır ama yalnız biride görülebilir [43, 83, 84].

Pulmoner Blastom

Pulmoner blastom bifazik bir tümördür. Genellikle iyi sınırlı, fokal kistik ve kanama alanları içeren periferik yerleşimli lezyonlardır. İyi diferansiye fötal ADK ve primitif mezenkimal stromadan oluşur. Glikojenden zengin, silyasız, primitif stromalı tümöral odaklar 10-16 haftalık fötal akciğere benzer. Tübül epiteli silyasız, berrak–eozinofilik sitoplazmalı, yalancı çok katlı silendirik epitelyum ile döşelidir. PAS pozitif sitoplazmik vakuoller görülebilir. Glandların lümenlerinde müsin görülebilir ama intraselüler müsin görülmez. Skuamoid morüler yapılar görülebilir. Stromal hücreler blasteme benzer. Küçük oval–içsi hücreler Willms tümöründeki gibi miksoid stromada gömülü neoplastik glandları çevreler. Osteosarkom, kondrosarkom veya rabdomyosarkom odakları görülebilir [43].

2.5.2.7. KARSİNOİD TÜMÖR

Akciğerin nöroendokrin tümörlerinden olan karsinoid tümörler, organoid gruplanma paternleri, trabeküler gelişimleri, rozet oluşturmaları, adalar periferinde palizadik dizilim sergilemeleri ve nisbeten monoton görünüşleri ile küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarından ayrılırlar. İmmünohistokimyasal belirteçlerle pozitif reaksiyon verirler [43, 84, 87].

Karsinoid tümörler iyi diferansiye (tipik karsinoid) ve orta diferansiye (atipik karsinoid) olarak iki gruba ayrılır. Genellikle 45-55 yaş grubu arasında görülmektedir. Tipik karsinoidler (TK) atipik (AK) olanlara göre daha erken yaş grubunda görülme eğilimi gösterirler. Genel olarak erkek ve kadın cinsiyet için eşit dağılım gösterirler [43, 87].

Semptom ve fizik muayene bulguları sıklıkla tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Periferik tümörler sıklıkla asemptomatik olup, çekilen akciğer grafilerinde soliter pulmoner nodül şeklinde kendilerini gösterirler. Proksimal lokalizasyon gösteren tümörler ise bronşiyal obstrüksiyona bağlı olarak öksürük ve hemoptizi ile başvururlar.

Makroskopik olarak iyi sınırlı solid, sarı – ten renkli kitlelerdir. Tipik karsinoidler genelde endobronşiyal yerleşimlidir. Üzerini örten mukoza intakt ya da ülser olabilir. Skuamöz metaplazi görülebilir [43, 87]. Nöroendokrin 'tümörlet'ler zemininde gelişirler ve diğer akciğer karsinomları ile kombine olmazlar [84].

TK'ler %5- 10 oranında bölgesel lenf nodlarına metastaz yaparken, AK'ler % 40 – 50 oranında metastaz yaparlar.

Tipik Karsinoid

Kultchitsky tip I hücreli tümör olarak da adlandırılır. Bu grup tümörlerin çoğunluğu santral lokalizasyon gösterirler. Yaklaşık olarak %20 ana bronş, %60 lobar veya segmental bronş, %20 periferik lokalizasyon izlenir. Ana karina veya trakea invazyonu sık değildir. Çok az tümör polipoid ve saplı izlenirken çoğunlukla sapsız görülürler [87].

Mikroskopik olarak; eozinofilik sitoplazmalı, granüler kromatin ağı ve belirsiz nükleollü nükleusa sahip uniform hücrelerden meydana gelir. Fokal nekroz görülebilir. Mitoz sık görülmez (<2 mitoz / her 10 büyük büyütme alanı). Lenf nodu tutulumu, vasküler invazyon ve uzak metastaz oldukça

nadirdir. Beş yıllık sağkalım % 87-100 ve 10 yıllık sağkalım % 82-87 arasındadır [88].

Atipik Karsinoid

Malign histolojik özellikler ve agresif tavır gösteren tümörlerdir. Kultchitsky tip II hücreli tümör olarak da adlandırılır. TK'in tersine bu tümörler sıklıkla periferik yerleşimli olup daha ileri yaş grubunda görülür. AK'larda artmış mitotik aktivite (2-10 mitoz her 10 büyük büyütme alanı), sellüler atipi, artmış pleomorfizm ve nekroz gözlenir [43, 84, 89, 90].

AK'lı hastalarda yüksek oranda metastaz gelişme riski vardır ve 5 yıllık sağkalım % 56-77, 10 yıllık sağkalım % 35-56 arasındadır [89, 90].

2.5.2.8. TÜKRÜK BEZİ TÜMÖRLERİ

Mukoepidermoid Karsinom

Mukoepidermoid Karsinom (MeK) Skuamoid tipte ve müsin üreten hücrelerin bir arada görüldüğü tiptir. Tüm akciğer kanserlerinin %1'inden azını oluşturur. Görülme sıklığı açısından kadın ve erkek arasında fark yoktur. Herhangi bir yaşta görülebilir. Vakaların %50'den fazlası 30 yaşından önce görülür. Sigara ile ilişkisi saptanmamıştır [43].

Santral hava yollarındaki bronşiyal glandlardan gelişir. Çapları ortalama 2.2 cm (0.5 – 6 cm)'dir. Kesit yüzeyleri pembe–ten renkli, yumuşak, polipoid görünümündedir. Kistik alanlar ve parlak mukoid görünüme sahiptirler. Bronşların kıkırdak plakları arasında yayılırlar. Bölgesel lenf bezi tutulumu %5'den az görülür. Düşük ve yüksek dereceli olmak üzere ikiye ayrılmışlardır [43,84].

Düşük dereceli MeK'larda kistik değişiklik belirgindir. Solid alanlarda, eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu kolumnar epitelle döşeli küçük gland ve tübüllerden müsin sekresyonu görülür. Non keratinize yassı epitel hücre tabakaları izlenir. Stroma ödemlidir. Fokal hyalinize, kalsifiye ve ossifiye alanlar görülebilir. Nekroz ve mitoz beklenmez [43, 84].

Yüksek dereceli MeK nadirdir. Adenoskuamöz karsinomla benzer özelliklere sahiptir. Geniş alanlarda skuamoid hücreler ve az müsin içerir.

Nükleer atipi, hiperkromazi, pleomorfizm, yüksek mitoz ve N/S oranına sahip hücrelerden oluşur. Sıklıkla akciğer parankimini ve bölgesel lenf bezlerini infiltre eder. Adenoskuamöz karsinomdan ayırmak güç olabilir. MeK için tipik olan dört kriter vardır [43, 84].

- 1-Ekzofitik endobronşiyal büyüme
- 2-Yüzey epitelinde in situ karsinom izlenmez
- 3Tek hücre keratinizasyonu ve inci formasyonu görülmez
- 4-Düşük dereceli MeK alanları içerir.

Düşük dereceli olanlar yüksek dereceli MeK'lara göre daha iyi prognoza sahiptir [84].

Adenoid Kistik Karsinom

Tükrük bezindekine benzer kribriform, glandüler, tübüler, yapılardan oluşan malign epitelyal tümördür. Akciğer kanserleri arasında % 1'den az görülür. Erkek - kadın dağılımı eşittir. 4.ve 5. Dekadda sık görülür. Vakaların % 90'ı ana bronş, lobar bronşlardan ya da trakeadan köken alır [43].

Makroskopik olarak bronşların submukozasını kalınlaştıran, gri – beyaz ya da ten renkli polipoid lezyonlardır. Ortalama 2 cm (1-4 cm) çapındadırlar. Parankimi invaze edebilirler [43].

Tümör kıkırdak plaklarını aşarak akciğer parankimine, hiler ve mediastinal yumuşak dokuya yayılır. Epitel hücreleri kribriform, tübüler, solid alanlardan oluşan heterojen yapıya sahiptir. Kribriform yapıların etrafını saran asit mukopolisakkaritten zengin sklerotik bazal membran benzeri materyal en karakteristik özelliğidir. Hücreler küçük, dar sitoplazmalı ve hiperkromatik nükleusludur. Mitoz nadirdir. İki üç tabakalı tübüller, alçak küboidal epitelle örtülüdür. Periferinde de myoepitelyal hücreler bulunur. %40 perinöral invazyon görülür. Vasküler yapılar, bronş, bronşiolle ve lenfatikler boyunca yayılması karakteristiktir [43, 84].

Epitelyal – Myoepitelyal Karsinom

Trakeobronşiyal ağaç birçok tükrük bezi tümörünün orjin aldığı bölgedir. Bunlar arasında epitelyal – myoepitelyal karsinom, asinik hücreli karsinom, karsinoma ex pleomorfik adenom ve malign endobronşiyal miksoid tümör yer almaktadır [43, 84].

Epitelyal – myoepitelyal karsinom, en sık 33 - 71 yaşları arasında görülür. Erkek ve kadınlarda aynı oranda görülür. Sigarayla ilişkisi saptanmamıştır [43, 84].

Tümör nerdeyse her zaman endobronşiyal yerleşimlidir. Kesit yüzeyi solid, gri – beyaz ve jelatinöz görünümündedir [43, 84].

Tümör hücreleri, eozinofilik, berrak sitoplazmalı, içsi, yuvarlak ya da plazmasitoid görünümündedir. Duktus formasyonu görülebilir. Duktuslar dışta berrak, içte eozinofilik sitoplazmalı küboidal hücrelerle döşelidir. Mitoz seyrekir. Cerrahi genelde küratiftir. Geç nüks görülebilir [43, 84].

2.5.3. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Akciğer kanserlerinde kişisel ve tümör ile ilgili faktörler yaşam süresini tedaviden daha çok etkiler. Sağkalım oranları düşük olan bu hasta grubunda, prognostik faktörlerin bilinmesi en iyi tedavi seçeneğinin belirlenmesinde ve hastaların daha iyi prognostik alt gruplara ayrılmasına yardımcı olur. Yüz elli'den fazla prognostik faktör belirlenmiş olup her geçen gün bunlara yenileri eklenmektedir [13-19]. En önemli prognostik faktörler aşağıdaki gibidir.

1. Hastalığın evresi: Hastalığın evresi hem tedavide hem de prognoz üzerinde en etkili faktörlerden biridir. Hastalığın evresi tümörün çapına, lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz varlığına göre belirlenmektedir. Tanı anında erken evrede olmak iyi prognozu işaret eder [81, 91, 92].

2. Histolojik tip ve grade: KHAK'lar, KHDAK'lara göre daha kötü prognoza sahip tümörlerdir. KHAK'da 5 yıllık sağ kalım yaklaşık % 2'dir. YHK'da ise iyi diferansiye olanlarda 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %40, kötü diferansiye olanlarda ise yaklaşık %7'dir. ADK'larda ise papiller ve mikropapiller tipler diğer tiplere göre daha kötü prognozludur [93]. Rabdoid özellik gösteren tümörlerde kötü prognoz gösterir [49].

3. Kan damarı invazyonu: Özellikle lenf bezi metastazı varlığında kötü prognoza işaret eder [93].

4. Lenf bezi tulumu: Kötü prognozu gösterir [93].

5. Skar zemini: ADK ve büyük hücreli karsinomlar skar zemininden gelişebilir. Skar zemininden gelişen bu kanserlerde prognoz skar zemininden gelişmeyenlere göre daha kötüdür [93].

6. Hastanın performans durumu (PD): Hastanın performans durumu ECOG skorlamasına göre belirlenmekte. 0, 1, 2 puan iyi prognozu gösteriyor [4].

ECOG performans skorlaması:

0: Normal

1: Aktivitede önemli azalma olmadan yorgunluk/halsizlik olması

2: Yorgunluk/halsizlik nedeniyle günlük aktivitelerde belirgin azalma veya uyanık, günün % 50'den azında yatak istirahatinde

3: Uyanık günün % 50'den fazlasında yatak istirahatinde

4: Yatağa bağımlı veya kendisine bakamayacak durumda

7. Yaş: Literatürde genç erişkinlerde ortaya çıkan akciğer kanserinde sağ kalım 45 yaş ve üstü akciğer kanserli olgularla kıyaslandığında, 45 yaş altında, hastalığın daha ileri evrede tespit edildiği ve prognoz daha kötü olduğu bulunmuştur [94].

8. Cinsiyet: Literatürde yapılan çalışmalar aynı evredeki kadın ve erkekler prognoz açısından karşılaştırıldığında kadın hastalarda prognoz daha iyi olduğunu göstermektedir [95].

9. Lokalizasyon: Superior pulmoner sulkusta yerleşmiş tümörlerde prognoz daha iyidir. YHK'lı hastalarda da periferik yerleşimli tümörlerde santral yerleşimli tümörlere göre prognoz daha iyidir [93].

10. Genetik faktörler: K-ras ve p53 gen mutasyonları, c-myc amplifikasyonu, HER2/neu overekspresyonu ile CD117 ekspresyonu gösteren YHK ve ADK'lu hastalarda prognoz kötüdür. Yüksek 5'endonükleaz enzimi (ERCC1), düzeyleri düşük ERCC1 düzeyleri ile karşılaştırıldığında KHDAK'lı hastalarda daha iyi sağkalım için tedaviden bağımsız olarak prognostiktir. EGFR exon

19 delesyonu veya exon 21 L858R mutasyonunun varlığı prognostik değil ancak EGFR-TKİ tedavisinden fayda göreceğine dair prediktiftir [93].

2.5.4. EVRELEME

Evreleme, akciğer kanserli bir hastanın değerlendirilmesinde en önemli adımdır. Hastalığın yaygınlığını belirleyerek tedavinin planlamasını ve prognozun öngörülmesini sağlar. Akciğer kanseri evrelemesinde, hastalığın anatomik yaygınlığını temel alan ve ilk olarak 1946 yılında Denoix tarafından geliştirilen T (Tümör), N (Nod), M (Metastaz) sistemi kullanılmaktadır [96].

Son yıllarda akciğer kanseri evrelemesinde önemli gelişmeler olmuştur. Yeni evreleme (International Association for the Study of Lung Cancer) (IASLC) uluslararası evreleme komitesi çalışması sonrasında, malign tümörlerin yedinci TNM sınıflandırmasında önerilen değişiklikler, Journal of Thoracic Oncology dergisinde 2007 yılında yayınlanmıştır. Eylül 2007'de Güney Kore'de gerçekleştirilen 12. dünya akciğer kanseri konferansında tartışıldı ve Temmuz 2009'da San Francisco'da kabul edildi [97].

1997 yılında kullanıma giren 6. evrelemede, evreler arası sağkalım eğrilerinin kesişmesi ve evre tanımlayıcılarının yetersiz olması nedeniyle, IASLC tarafından "Akciğer Kanseri Evreleme Projesi" oluşturulmuştur. Projenin tamamlanması sonrasında, önerilen değişiklikler, American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union against Cancer (UICC) tarafından kabul görmüştür. Yedinci Evreleme sistemi, KHDAK'nin yanı sıra bronkopulmoner karsinoid tümörlerin ve KHAK'nin evrelenmesi için de önerilmiştir. Bu evreleme sistemindeki en önemli yenilik, T belirticiyle ilgili olarak tümör çaplarına bazı sınır değerler konmasıdır. T1 tümörler ikiye ayrılmış, çapı 2 cm ve altında olanlar T1a; çapı 2 cm'den büyük, 3 cm ve altında olanlar T1b olarak sınıflanmıştır. T2 tümörler de, çapı 3 cm'den büyük, 5 cm ve altında olanlar T2a; çapı 5 cm'den büyük, 7 cm ve altında olan T2b olarak sınıflanmıştır. Çapı 7 cm'den büyük olan tümörler ise doğrudan T3 olarak değerlendirilmiştir. Diğer bir yenilik ise eşlik eden nodüllerle ilgilidir. Aynı lobdaki uydu nodüller T4, olarak evrelenirken T3; aynı

akciğer farklı lobdaki nodüller ise M1 olarak evrenirken T4 olarak evrenmiştir. Malign plevra ve perikard efüzyonu değişikliğin yapıldığı diğer bir durumdur. Önceki evrelemede T4 olarak evrelense de, sağkalımlarının M1 olgularla benzerliği nedeniyle tedavileri de bu şekilde planlanan olgular, bu evreleme sisteminde M1a olarak evrenmiştir. Ayrıca, M1 sınıflaması da ikiye ayrılmıştır; plevra/perikard efüzyonu ve karşı akciğer metastazları M1a olarak sınıflanırken, uzak organ metastazları M1b olarak sınıflanmıştır. Tüm bu değişikliklerin yanı sıra genel hastalık evresinde de değişiklikler olmuş, toplamda 10 evre grubu daha düşük evreye kayarken, 7 evre grubu ileri evreye kaymıştır [98].

T (Primer tümör)

Tx: Primer tümörün belirlenememesi, balgam ve bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoscopi ile gösterilememesi.

T0: Primer tümör kanıtı yok.

Tis: Karsinoma in situ.

T1: En büyük çapı 3 cm ya da daha küçük olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör (ana bronşda invazyon yok).

T1a: En büyük tümör çapı ≤ 2 cm,

T1b: $2 \text{ cm} < \text{en büyük tümör çapı} \leq 3 \text{ cm}$

T2: En büyük çapı $>3 \text{ cm}$ ancak $\leq 7 \text{ cm}$ olan veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör; Ana bronş tutulmuş, ancak karinaya uzaklık 2 cm veya daha distalde, visseral plevra invazyonu, tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kaplamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olması.

T2a: $3 \text{ cm} < \text{en büyük tümör çapı} \leq 5 \text{ cm}$,

T2b: $5 \text{ cm} < \text{en büyük tümör çapı} \leq 7 \text{ cm}$.

T3: En büyük çapı 7 cm'den büyük olan tümör, Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direk invazyon gösteren tümör,

Karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan tümör, bütün akciğeri kaplayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör, tümörle aynı lobda farklı tümöral nodül(ler).

T4: Tümör herhangi bir büyüklükte olup; Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özofagus, verteb-ra korpusu ve karinadan herhangi birini invaze eden tümör, tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı tümöral nodül(ler) bulunması.

M (Uzak metastaz)

Mx: uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.

M0: uzak metastaz yok.

M1; M1a: Karşı taraf akciğerde farklı tümöral nodül(ler); plevral nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ile birlikte olan tümör.

M1b: Uzak metastaz.

N (Bölgesel lenf bezleri)

Nx: Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok.

N1: Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve pri-mer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.

N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.

N3: Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı

TNM EVRELEMESİ

Gizli karsinom = Tx N0 M0

Evre 0 = *Tis* N0 M0

Evre IA = T1a N0 M0

T1b N0 M0

Evre IB = T2a N0 M0

Evre IIA = T1a N1 M0

T1b N1 M0

T2a N1 M0

T2b N0 M0

Evre IIB = T2b N1 M0

T3 N0 M0

Evre IIIA = T1 N2 M0

T2 N2 M0

T3 N1 M0

T3 N2 M0

T4 N0 M0

T4 N1 M0

Evre IIIB = T4 N2 M0

T (herhangi) N3 M0

Evre IV = T (herhangi) N (herhangi) M1a

T (herhangi) N (herhangi) M1b

2.5.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

COX2: Siklooksigenazlar arasıdonik asiti katalizleyerek aktif prostanoidler ve tromboksan için substrat görevi gören PGE_2 ve PGH_2 'ye dönüştürür [8]. Siklooksigenazların COX1 ve COX2 olmak üzere 2 isoformu bulunmaktadır. COX1, ovulasyon, glomerüler filtrasyon, renal kan akımının korunması, platelet fonksiyonları ve mukozal bütünlüğün korunması gibi normal hücresel fonksiyonların gerçekleşmesinde önemli role sahiptir. COX2 sentezi ise özellikle inflamasyonlu ve neoplastik dokularda artış göstermektedir [5, 6, 20]. COX2 ve onun enzimatik ürünü olan PGE_2 'nin Apoptoz inhibisyonu, metastaz, anjiogenez, tümör tanıtımı ve karsinogenezis de önemli role sahip olduğu gösterilmiştir [99-101]. COX2 metabolitlerinin (özellikle PGE_2) VEGF seviyesini ve özellikle onun fenotipik görünümü olan mikro damar yoğunluğunu arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Laboratuar çalışmaları COX2 inhibisyonunun anjiogenez ve mikro damar yoğunluğunu azalttığını göstermiştir [9]. KHDAK hücre hattında duyarlı COX2 (COX2 S) ve duyarsız COX2 (COX2 AS) komplementer DNA'sı ekspresyonlarına bakıldığında COX2 S klonlarında PGE_2 'den 10 kat daha fazla artmış COX2 protein ekspresyonu tespit edilmiş. Bu durum kontrol grupları ile karşılaştırıldığında artmış invaziv kapasite tespit edilmiş. COX-2-S hücreleri, artmış invaziv potansiyel ile ilişkili olan hyaluronate için yüzey reseptörü görevi gören CD44'ü eksprese eder. CD44'ün blokajı tümör invazivliğinin azalması ile sonuçlanır [102]. Yapılan çalışmalarda COX2 overekspresyonunun meme, pankreas, kolon, özefagus, baş ve boyun kanserleri gibi epitelyal kanserlerde kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş [103]. Son 10 yıldır COX-2 aşırı sentezinin akciğer kanserli hastalarda yaşam süresi üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Farklı laboratuarlardan alınan sonuçlar COX2'nin KHDAK'lı hastalardaki prognozu üzerine çelişkiler içermektedir [104].

SOX2: Son dönemde küçük hücre popülasyonları olan kanser kök hücreler (CSC) ve kanser başlatıcı hücreler (CIC) tanımlanmıştır [105]. Kanser kök hücre hipotezi proliferasyon ve diferansiasyon potansiyeli

tam olarak bilinmeyen, değişik tip kanserlere dönüşebilme kapasitesine sahip, neoplastik klonlar oluşturan küçük hücre subpopulasyonlarını ifade eder [106]. Bu hücrelerin yüksek tümörojenitesi, diferansiasyon kabiliyeti ve kendi kendine yenilenebilme özellikleri vardır [107]. CSC ve CIC'lerin bu özellikleri, kanserin ilk oluşumundan, kanserin rekürrensinden, tedavi rezistansı ve uzak metastaz ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Tümör hücre popülasyonunda bulunan sınırlı sayıdaki CSC'ler ve bunların spesifik fenotipleri, relapsla sonuçlanan konvansiyonel kemoterapiye yanıtsızlıktan sorumlu tutulmaktadır [105]. Bu CSC'ler ilk olarak hematolojik malignansilerde tespit edildiler. Daha sonra beyin, meme, prostat, ve akciğer kanseri gibi diğer solid kanserlerde de varlıkları bulundu [105,107]. SOX2 embriyonik gelişim transkripsiyon faktörü olan SRY ilişkili HMG-box ailesinin bir üyesidir. SOX2 santral sinir sistemi ve respiratuar sistemin embriyonik gelişiminin soy tayininde önemli kritik role sahiptir [108, 109]. Gelişim sırasında SOX2 özellikle santral dallanmayan hava yollarında eksprese olur. Kanser hücrelerinde kök hücre benzeri fenotipin sürdürülebilmesinde kritik role sahiptir [27, 108]. SOX2; akciğer, baş-boyun, meme, özefagus, mide ve kolon karsinomu gibi birçok malignenside eksprese olur. Birçok tümörde de SOX2 ekspresyonu kötü prognoz ve tümörün agresifliği ile ilişkilidir. Akciğer tümörlerinde SOX2 sıklıkla 'upregüle'dir ve KHDAK'larında SOX2 gen amplifikasyonu protein aşırı ekspresyonu ile doğru orantılıdır. SOX2 aşırı ekspresyonu ve gen amplifikasyonu akciğer ADK'lardan çok YHK'larda görülmektedir. KHDAK'larında SOX2 aşırı ekspresyonunun prognostik etkisi histolojik subtiplere bağımlı görülür. Son zamanlarda yapılan çalışmalar SOX2 amplifikasyon ve aşırı ekspresyonunun YHK'larda iyi prognostik, erken evre ADK'larda ise kötü prognostik gidiş ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Son yayınlar ise SOX2 ekspresyonunun yalnızca akciğer YHK için iyi prognoz göstergesi olduğunu göstermekte ve akciğer kanserinin bu iki majör tipinde SOX2'nin farklı ve kompleks rolüne işaret etmekte [26-29].

ALDH1: Aldehit Dehidrogenaz (ALDH), NADP bağımlı bir enzim grubudur. Karboksilik asit özelliklerine göre intraselüler aldehitlerin oksidize olmasından sorumlu sitozolik izoenzimlerdir. ALDH ailesi erken kök hücre diferansiasyonunda retinolün retinoik aside oksidasyonunu sağlarlar [21, 22]. ALDH ailesinin sınıf biri (ALDH1) memelilerde baskın olarak bulunan izoformudur [21]. Çalışmalar artmış ALDH1 pozitif hücrelerin kök hücre karakteristiğine sahip olan insan multipl myelomasi, AML, beyin, baş ve boyun kanseri, meme, kanseri gibi birçok kanserde var olduğunu ve immün yetmezlikli ratlarda tümöral oluşumu başlattıklarını ortaya koymaktadır [21, 22]. Bu nedenle ALDH1 aktivitesi malign ve normal kök hücre populasyonunda yaygın bir belirteç olarak kullanılabilir. ALDH1 ekspresyonu bazı akciğer kanseri kök hücre hatlarında yüksek bulunmuştur. Artmış ALDH1 aktivitesi sigara içilmesi sonucu yüksek olup akciğer hücrelerinin malign transformasyonuna neden olabilir [21]. Bununla birlikte ALDH1'in kök hücre ilişkili fonksiyonu ve klinik önemi akciğer kanserinde henüz tam olarak araştırılmamıştır. Eğer bu, insan akciğer kanser tümörögenezinde önemli bir noktaysa etkili yeni prognostik ve terapötik strateji hedeflerinin oluşturulmasına yardımcı olacaktır.

P75: Nerve Growth Factor(NGF) özellikle nörotropinlere bağlanan bir grup nörotropin reseptörüdür. NGF reseptörleri Tirozin Kinaz(TrK) ailesi ve p75 olmak üzere 2 sınıfa ayrılır. TrK yüksek affiniteli bir NGF reseptörü iken p75 düşük affiniteli, nörotropin reseptörüdür. Tümör nekroz ailesinin bir üyesi olarak kabul edilir. Nörotropinlerin ve ilişkili düşük veya yüksek affiniteli reseptörlerin ekspresyonu histolojik olarak tanı almış alt solunum sistemi tümörlerinde çalışılmıştır. Nörotropinler ve Nörotropin reseptör proteinlerinin alt solunum sistemi tümörlerinde tespiti, Nörotropinlerin insan akciğer kanseri gelişim ve diferansiasyonu kontrol ettikleri veya tümör davranışını etkilediğini düşündürmektedir [30-32].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına 01.01.2007 - 15.03.2013 tarihleri arasında akciğer kama (wedge) rezeksiyon, lobektomi veya pnömonektomi yapılmış, Onkoloji Anabilim Dalı tarafından tedavisi planlanan ve takip edilen 30 olgu alındı. Bu olguların materyallerine ait preparatlar patoloji arşivinden çıkartılıp tekrar incelendi. Olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlarda bulunan tümöral ve non-tümöral akciğer dokusunun bulunduğu kesitler ve bunlara ait parafin bloklar seçildi. Olgular 2004 WHO sınıflamasına göre gruplandırılıp, patolojik evrelendirme ise 2010 AJCC kurallarına göre belirlendi.

Olgulara ait seçilmiş parafin bloklardan 3µm kalınlığında kesitler alındı. İHK'sal boyamada Ventana Benchmark XT cihazında COX2 (Biocare, rabbit Monoclonal Antibody, Clone SP21 6.0 ml kullanıma hazır form), ALDH1 (Bioss, rabbit polyclonal antibody, Clone bs-10162R, 1:50 dilüsyon oranında), P75 (Cell Marque, mouse monoclonal antibody. Clone Mrq 6.0 ml 21, kullanıma hazır form) ve SOX2 (Bioss, rabbit polyclonal antibody, Clone bs0523r, 1:100 dilüsyon oranında) uygulandı.

COX2 için mide adenokarsinom, ALDH1 için karaciğer dokusu, P75 için malign melanom, SOX2 için retina dokusu pozitif kontrol olarak kullanıldı.

Değerlendirme

Çalışmadaki histolojik değerlendirme olgulara ait bütün H&E boyalı preparatlar LEICA DM 750 ışık mikroskobunda değerlendirildi.

Çalışmada İHK'sal boyama sonucunda COX2 ve ALDH'in sitoplazmik, SOX2'nin nükleer ve P75'in sitoplazmik ve membranöz ekspresyonları değerlendirildi. Xuefeng Guo ve ark.'nın çalışmasındaki değerlendirme kriterleri esas alınarak skora yapıldı. Buna göre, boyanma yoğunlukları;

0: (boyanma yok), 1+: (zayıf boyanma), 2+: (orta boyanma), 3+: (şiddetli boyanma) şeklinde değerlendirildi. Boyanan alanların yüzdeleri; hiç boyanma olmadığında 0 , %25'den az boyanma olduğunda 1, %26-50 boyanma olduğunda 2 , %50'den fazla boyanma olduğunda 3 olarak değerlendirildi. Boyanma yoğunluğu ve yüzde değerleri toplanarak toplam skorlar elde edildi. Skor 1-2: zayıf, 3-4: orta, 5-6: şiddetli ekspresyon olarak değerlendirildi. Elde edilen veriler kullanılan her antikor için istatistiksel incelemeye alındı.

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS 14.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinden verilerin değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi uygulanmış ve yanılma düzeyi (α) 0.005 olarak alınmıştır.

Çalışma için gerekli etik kurul onayı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Kurulu'ndan 02.04.2013 tarihinde 2013-04/05 karar numaralı rapor ile alındı.

4-BULGULAR

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na 01.01.2007 - 15.03.2013 tarihleri arasında gelen akciğer kama (wedge) rezeksiyon, lobektomi veya pnömonektomi yapılmış 30 olgu incelendi.

Olguların 2 tanesine (%6.7) wedge rezeksiyon, 22 tanesine (%73.3) lobektomi, 6 tanesine (%20) pnömonektomi uygulanmıştı. Olgulara ait H&E boyalı preparatlara tekrar histopatolojik değerlendirme yapılarak tanı doğrulukları incelendi. Histopatolojik sınıflandırma WHO 2004 sınıflamasına, evrelendirme ise 2010 AJCC kriterlerine göre yapıldı.

Yaş: Çalışmaya alınan 30 olgunun 5'i kadın (%16.7), 25'i erkek (%83.3) olup yaşları 45-81 arasında değişmekte idi. Yaş ortalaması ise 59.97 ± 8.418 'di. Çalışmaya alınan olguların 18'i (%60) ≤ 60 yaş, 12'si (%40) ≥ 61 yaşında idi. Yaş dağılımı tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların yaş dağılımı

Yaş	Sayı	Yüzde (%)
≤ 60	18	60
≥ 61	12	40

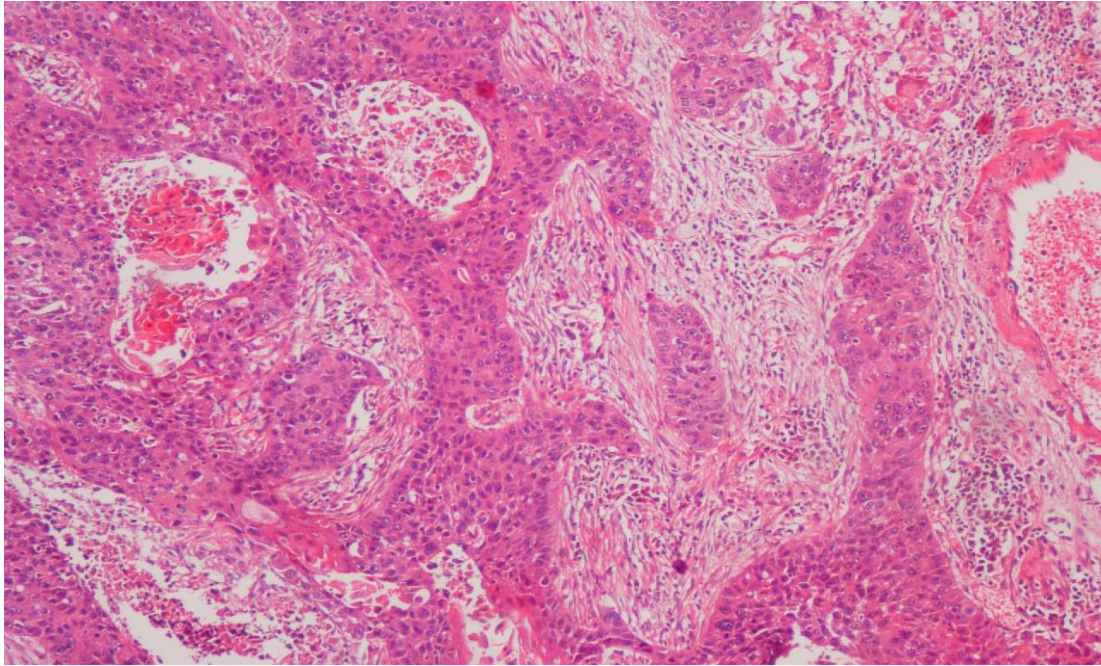
COX2, ALDH1 ve p75 60 yaş altı ve üstü gruplarla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.005$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. COX2, ALDH1 ve p75'in ekspresyonlarının 60 yaş altı ve üstü ile karşılaştırılması

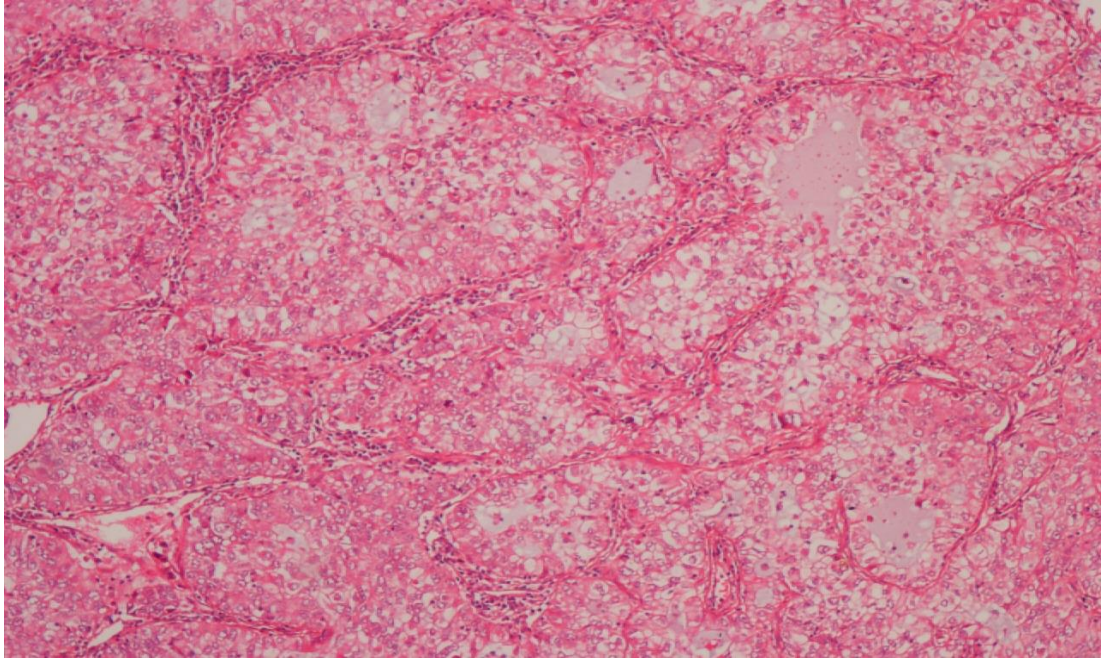
Yaş	COX2			ALDH1			P75		
	Med.	Min	Mak.	Med.	Min.	Mak.	Med.	Min.	Mak.
≤ 60	3.00	0	5	0.00	0	6	0.00	0	5
≥ 61	4.00	0	5	0.00	0	5	0.00	0	6
	p=0.065			p=0.851			p= 0.573		

Yaş ile COX2 arasında pozitif yönlü ($r = +0.21$), ALDH1 arasında pozitif yönlü ($r = +0.08$), p75 ile negatif yönlü ($r = -0.10$) ilişki katsayıları bulundu. Bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$).

Histolojik tip: Çalışmaya alınan 30 olgunun, 13'ü yassı hücreli karsinom (YHK) (Resim 1), 13'ü adenokarsinom (ADK) (Resim 2), dördü ise sırasıyla (diğer) biri büyük hücreli karsinom, biri adenoskuamöz karsinom, biri adenokarsinom+büyük hücreli nöroendokrin karsinom(kombine tip), biri yassı hücreli karsinom + küçük hücreli karsinom (kombine tip) tanısı almıştı (Tablo 4.3).



Resim 1. Akciğer yassı hücreli karsinom (H&E; X200)



Resim 2. Akciğer adenokarsinom (H&E; X200)

Tablo 4.3. Olgularda küçük hücreli dışı akciğer kanseri histolojik tiplerinin dağılımı

Histolojik Tip	Sayı	%
ADK	13	43.3
YHK	13	43.3
Diğer	4	13.4
Toplam	30	100

Gruplara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında p75 ile YHK'larda, ADK ve diğer tiplere kıyasla anlamlı bir ekspresyon saptandı ($p < 0.05$). COX2 ve ALDH1 ile histolojik tipler arasında ise anlamlı bir ekspresyon farkı saptanmadı ($p > 0.005$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. COX2, ALDH1 ve p75'in histolojik tipler arasındaki ekspresyonunun karşılaştırılması

Histolojik Tip	COX2			ALDH1			P75		
	Med.	Min	Mak.	Med.	Min.	Mak.	Med.	Min.	Mak.
ADK	4.00	0	5	0.00	0	6	0.00	0	2
YHK	3.00	2	5	0.00	0	5	3.00	0	6
Diğer	3.5	0	5	0	0	0	0	0	6
	kw: 0.46 p= 0.791			kw:3.19 p= 0.202			kw: 10.20 p=0.006		

Tümör çapı: Çalışmaya alınan 30 olguda en küçük tümör çapı 1.2 cm en büyük tümör çapı 8 cm idi. Ortalama tümör çapı 4.58 cm. idi. Tümör çapı ≤ 5 olan 18 olgu (%60), 5.1- 7 cm arasında olan 10 olgu (%33.3), ≥ 7.1 cm olan 2 olgu (% 6.7) bulunmaktaydı. COX2, ALDH1 ve p75 ekspresyonları ile tümör çapı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. COX2, ALDH1 ve P75'in tümör çapı ile karşılaştırılması

Tümör Çapı (cm)	COX2			ALDH1			P75		
	Med.	Min	Mak.	Med.	Min.	Mak.	Med.	Min.	Mak.
0-5	4.00	0	5	0.00	0	6	0.00	0	6
5.1-7	4.00	0	5	0.00	0	5	0.00	0	6
≥ 7.1	1.00	0	2	0	0	0	1.00	0	2
	kw: 2.71 p= 0.258			kw:1.99 p= 0.369			kw:1.15 p= 0.927		

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda tümör çapı ile COX2 arasında pozitif yönlü ($r= + 0.30$), ALDH1 ile pozitif yönlü ($r= +0.07$), p75 ile ise pozitif yönlü ($r=+ 0.09$) ilişki katsayıları saptandı. Bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsiz ($p>0.005$) ve küçüktü.

Patolojik evre: Çalışmaya alınan 30 olgunun 7'si evre 2a (%23.3), 7'si evre 2b (%23.3), 5'i evre 1b (%16.7), 5'i evre 4b (%16.7), 4'ü evre 1a (%13.4), biri

evre 3a (%3.3), biri evre 4a (%3.3) idi. Genel evreleme kriterlerine göre bu olguların 23'ü (%76.7) erken evre, 7'si (%23.3) ileri evre idi. COX2, ALDH1 ve p75 ekspresyonları tümör evrelerine göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.005$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. COX2, ALDH1 ve p75 ekspresyonlarının tümör evrelerine göre değerlendirilmesi

Patolojik Evre	COX2			ALDH1			P75		
	Med.	Min	Mak.	Med.	Min.	Mak.	Med.	Min.	Mak.
I-II	4.00	0	5	0.00	0	6	0.00	0	6
III-IV	4.00	0	4	0.00	0	6	0.00	0	4
	p= 0.561			p= 0.531			p= 0.532		

Metastatik durum: Çalışmadaki 30 olgunun 17 tanesinde (%56.7) tek, üç tanesinde (%10) multipl organ metastazları tespit edildi. On olguda (%33.3) ise metastaz yoktu. On üç YHK olgusunun 9'unda (%69.2) (7 lenf nodu, bir karaciğer, bir karşı akciğer) 13 adenokarsinom olgusunun 7'sinde (%53.84) (5 lenf nodu, iki beyin+lenf nodu) metastaz tespit edildi. Diğer KHDAK grubundaki olgularda ise adenoskuamöz karsinomda ve adenokarsinom + büyük hücreli nöroendokrin karsinomda beyin, büyük hücreli karsinomda lenf nodu ve YHK + KHK'da lenf nodu metastazı bulunmaktaydı. COX2, ALDH1 ve p75'in metastaz yapan primer tümör alanlarındaki ekspresyonları, metastaz yapma potansiyelleri bakımından istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.005$) (tablo 4.7).

Tablo 4.7. COX2, ALDH1 ve p75'in metastatik tümörlerdeki ekspresyonlarının karşılaştırılması

Metastaz	COX2			ALDH1			P75		
	Med.	Min	Mak.	Med.	Min.	Mak.	Med.	Min.	Mak.
Var	4.00	0	5	0.00	0	6	0.00	0	6
Yok	3.00	0	5	0.00	0	6	0.00	0	5
	p= 0.666			p=0.332			p= 0.169		

Yaşam süresi (Sürvi): Çalışmaya alınan olguların yaşam süreleri dört ay – 70 ay arasında değişmekte idi. Kadın olguların yaşam süreleri 26 ay - 70 ay arasında, erkek olguların yaşam süreleri dört ay – 66 ay arasında değişiyordu. Olguların 10 tanesi (%40) ex olmuşken, diğerleri (%60) halen yaşamaktaydı. Olgularda iki yıl (Tablo 4.8) ve 5 yıllık (Tablo 4.9) yaşam süreleri ayrı ayrı değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda yaşam süresi ile COX2 arasında pozitif yönlü ($r = + 0.18$), ALDH1 ile pozitif yönlü ($r = +0.24$), p75 ile ise negatif yönlü ($r = - 0.13$) ilişki katsayıları saptandı. Bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsiz ($p > 0.005$) ve küçüktü.

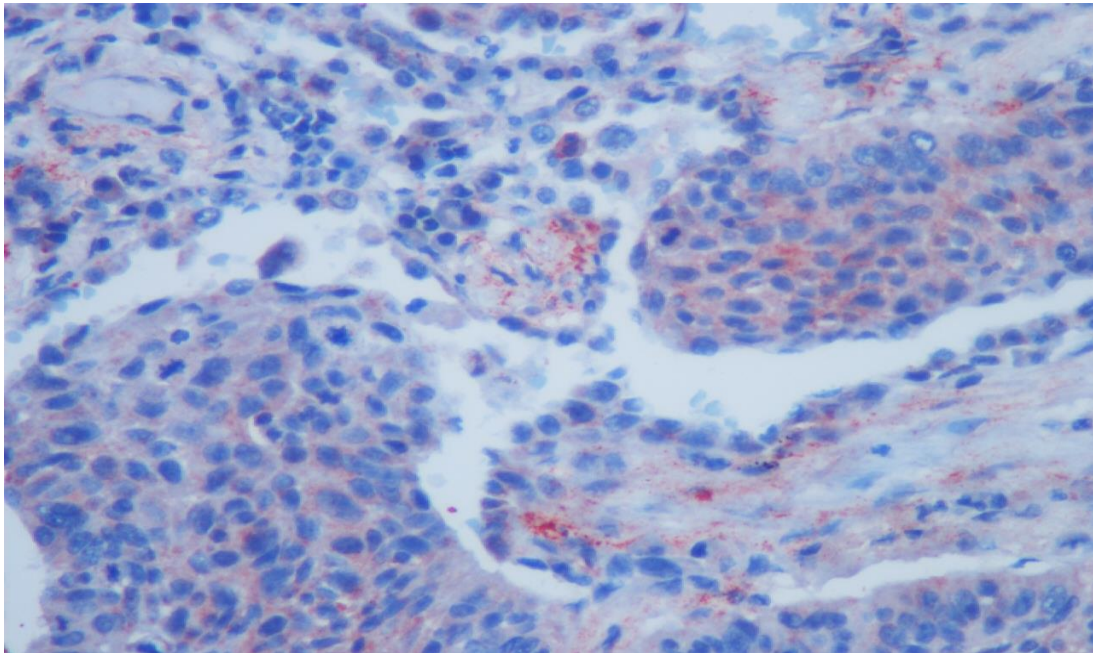
Tablo 4.8. COX2, ALDH1 ve p75 ekspresyonlarının iki yıl altı ve üstü yaşam süreleri ile karşılaştırılması

Yaşam süresi (yıl)	COX2			ALDH1			P75		
	Med.	Min	Mak.	Med.	Min.	Mak.	Med.	Min.	Mak.
≤2	2.00	0	5	0.00	0	4	1.00	0	5
>2	4.00	0	5	0.00	0	6	0.00	0	6
	p= 0.266			p=0.289			p= 0.532		

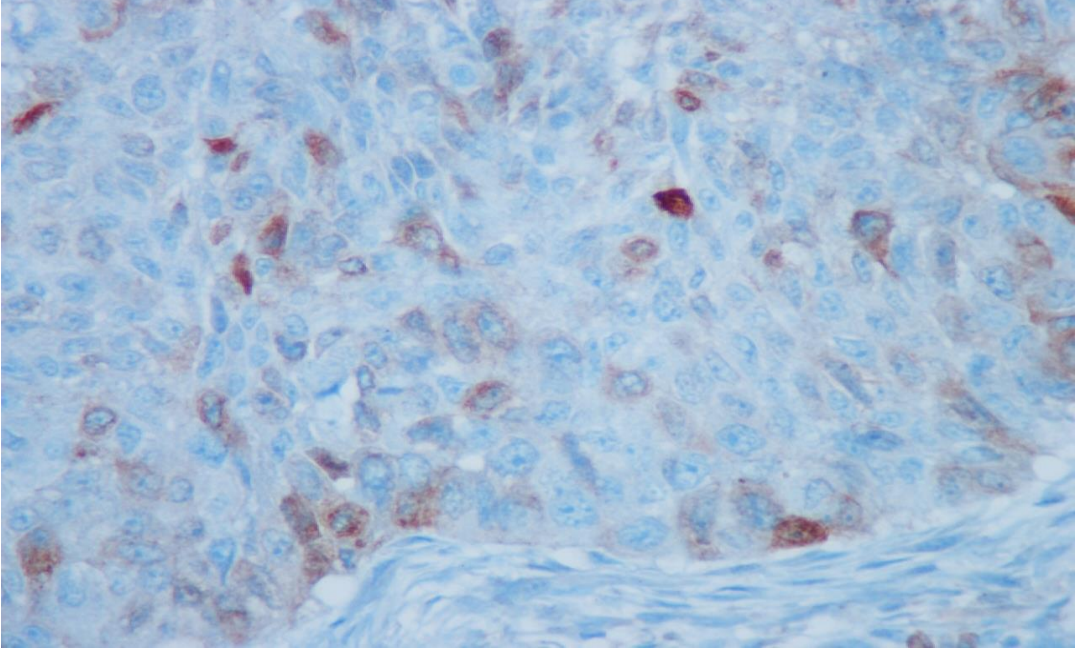
Tablo 4. 9. COX2, ALDH1 ve p75 ekspresyonlarının 5 yıl altı ve üstü yaşam süreleri ile karşılaştırılması

Yaşam süresi (yıl)	COX2			ALDH1			P75		
	Med.	Min	Mak.	Med.	Min.	Mak.	Med.	Min.	Mak.
≤5	4.00	0	5	0.00	0	6	0.00	0	6
>5	4.5	4	5	2.5	0	5	2.5	0	5
	p= 0.247			p=0.596			p= 0.563		

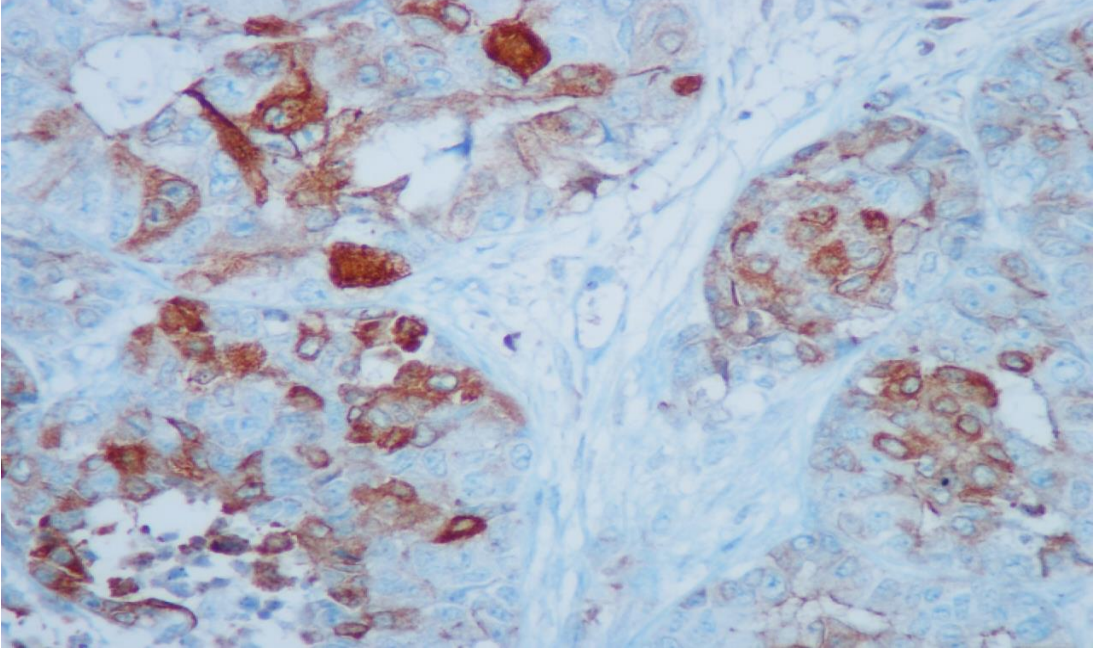
COX2 Ekspresyonu: COX2 ≤ 60 yaşındaki iki olguda (%11.1) zayıf (Resim 3) 7 olguda (%38.9) orta (Resim 4), üç olguda (%16.7) şiddetli (Resim 5) boyanma gösterdi. Altı olguda (%33.3) ise boyanma tespit edilmedi (Resim 6). Altmış bir yaş ve üstü 12 olgunun birinde (%8.3) zayıf, 5'inde (%41.7) orta, 5'inde (%41.7) şiddetli boyanma tespit edildi. Bir olguda (%8.3) ise ekspresyon tespit edilmedi. (Tablo 4.10). COX2'nin 60 yaş altı ve 61 yaş üstü olgularda ekspresyonları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.005$).



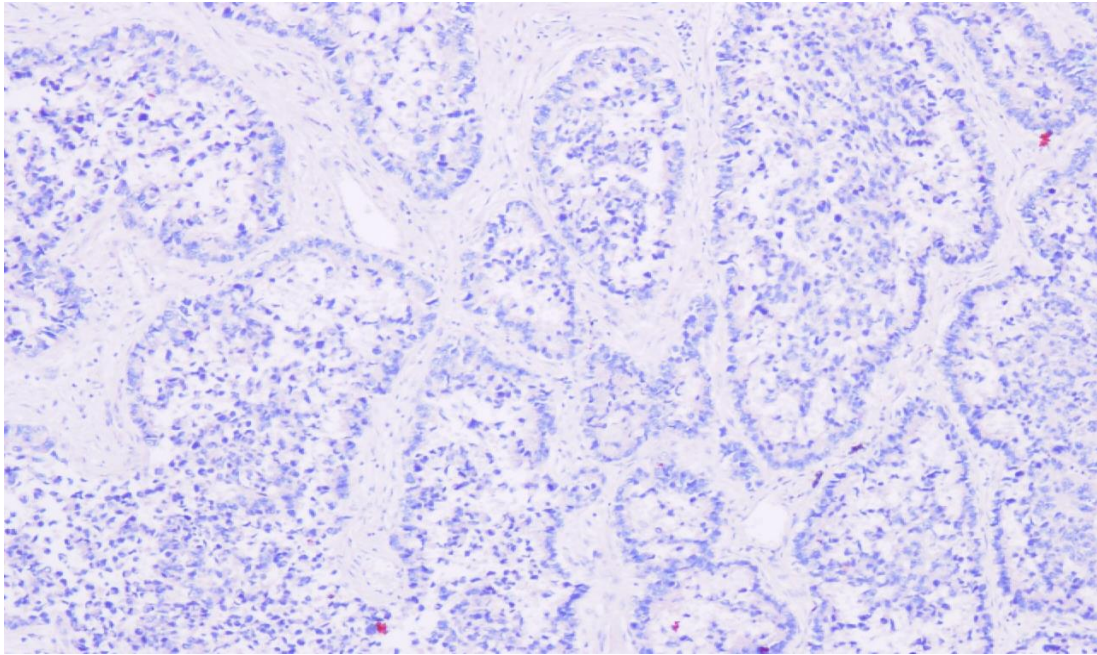
Resim 3. YHK'da COX2 ile diffüz zayıf boyanma (İHK; X400)



Resim 4.YHK'da COX2 ile fokal orta şiddette boyanma (İHK;X400)



Resim 5. ADK'da COX2 ile fokal şiddetli boyanma (İHK; X400)



Resim 6. COX2 ile negatif YHK (İHK; X100)

Tablo 4.10. COX2'nin 60 yaş üstü ve altı olgularda ekspresyonu

Yaş		COX2				Toplam
		0	1-2	3-4	5-6	
≤60	Sayı	6	2	7	3	18
	%	33.3	11.1	38.9	16.7	100
≥61	Sayı	1	1	5	5	12
	%	8.3	8.3	41.7	41.7	100
Toplam	Sayı	7	3	12	8	30
	%	23.3	10	40	26.7	100

COX2 ile ADK'lu 13 olgunun biri (7.7) zayıf, 5'i orta(%38.4), 4'ü(%30.7) kuvvetli boyanma gösterirken, üç olguda (%23.2) ekspresyon görülmedi. YHK'lu 13 olgunun ikisi (%15.4) zayıf, 5'i (%38.5) orta, üçü (%23.1) kuvvetli ekspresyon gösterirken, üç olguda (%23.1) ekspresyon saptanmadı. Büyük hücreli karsinomda şiddetli, adenoskuamöz karsinomda ve adenokarsinom+ büyük hücreli nöroendokrin karsinomda orta şiddette

ekspresyon gösterirken, YHK+KHK’’da ekspresyon göstermedi (Tablo 4.11). COX2’nin histolojik tiplerdeki ekspresyonları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.005$).

Tablo 4.11. COX2 ekspresyonunun histolojik tiplerle karşılaştırılması

Histolojik tip		COX2				Toplam
		0	1-2	3-4	5-6	
ADK	Sayı	3	1	5	4	13
	%	23.2	7.7	38.4	30.7	100
YHK	Sayı	3	2	5	3	13
	%	23.1	15.3	38.5	23.1	100
Diğer	Sayı	1	0	2	1	4
	%	25	0	50	25	100
Toplam	Sayı	7	3	12	8	30
	%	23.3	10	40	26.7	100

COX2, tümör çapı 0-5 cm arasında olan 18 olgunun (%60), ikisinde (%11.1) zayıf, 7’sinde (%38.9) orta, 6’sında (%33.3) şiddetli boyanma gösterirken üç olguda (%16.7) ekspresyon göstermedi. Tümör çapı 5.1 - 7 cm arasında değişen 10 olgunun (%33.3) 5’inde (%50) orta şiddette, ikisinde (%20) kuvvetli ekspresyon gösterirken üç olguda boyanma tespit edilmedi. Tümör çapı ≥ 7.1 cm olan iki olgunun (%6.7) birinde zayıf (%50) ekspresyon gösterirken birinde (%50) ekspresyon tespit edilmedi (Tablo 4.12). COX2’nin tümör çapları arasındaki ekspresyonları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.005$).

Tablo 4.12. COX2 ekspresyonu ile tümör çaplarının karşılaştırılması

Tümör çapı		COX2				Toplam
		0	1-2	3-4	5-6	
0-5	Sayı	3	2	7	6	18
	%	16.7	11.1	38.9	33.3	60
5.1	Sayı	3	0	5	2	10
	%	0	0	50	20	33.3
≥7.1	Sayı	1	1	0	0	2
	%	50	50	0	0	6.7
Toplam	Sayı	7	3	12	8	30
	%	23.3	10	40	26.7	100

COX2 erken evre (I-II) olan 23 olgunun (%76.7) 2'sinde (%8.7) zayıf, 7'sinde (%30.4) orta, 8'inde (%34.8) şiddetli boyanma gösterirken 6 olguda (%26.1) ekspresyon göstermedi. İleri evre (III-IV) olan 7 olgunun (%23.3) 1'inde (%14.3) zayıf şiddette, 5'inde (%71.4) orta şiddette ekspresyon gösterirken 1 olguda (14.3) boyanma tespit edilmedi (Tablo 4.13). COX2'nin erken ve geç evredeki olgularda ekspresyonları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0.005$).

Tablo 4.13. COX2 ekspresyonunun erken ve ileri evre KHDAK'larla karşılaştırılması

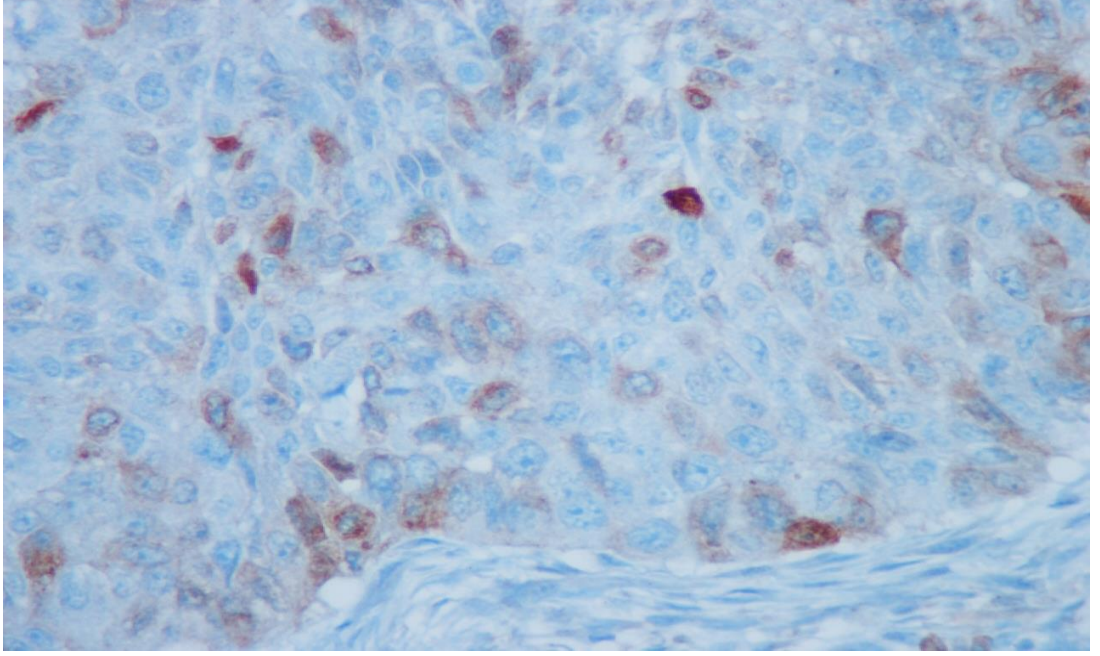
Evre		COX2				Toplam
		0	1-2	3-4	5-6	
I-II	Sayı	6	2	7	8	23
	%	26.1	8.7	30.4	34.8	76.7
III-IV	Sayı	1	1	5	0	7
	%	14.3	14.3	71.4	0	23.3
Toplam	Sayı	7	3	12	8	30
	%	23.3	10	40	26.7	100

COX2, metastaz yapmış olan 20 olgunun (%66.7) birinde (%5) zayıf, 10'ununda (%50) orta, 5'inde (%25) şiddetli boyanma gösterirken 4 olguda (%20) ekspresyon göstermedi. Metastazı olmayan 10 olgunun (%33.3) 2'sinde (%20) zayıf şiddette, ikisinde (%20) orta, üçünde (%30) kuvvetli ekspresyon gösterirken üç olguda (%30) boyanma tespit edilmedi (Tablo 4.14). COX2'nin metastatik ve metastatik olmayan olgularda ekspresyonları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.005$).

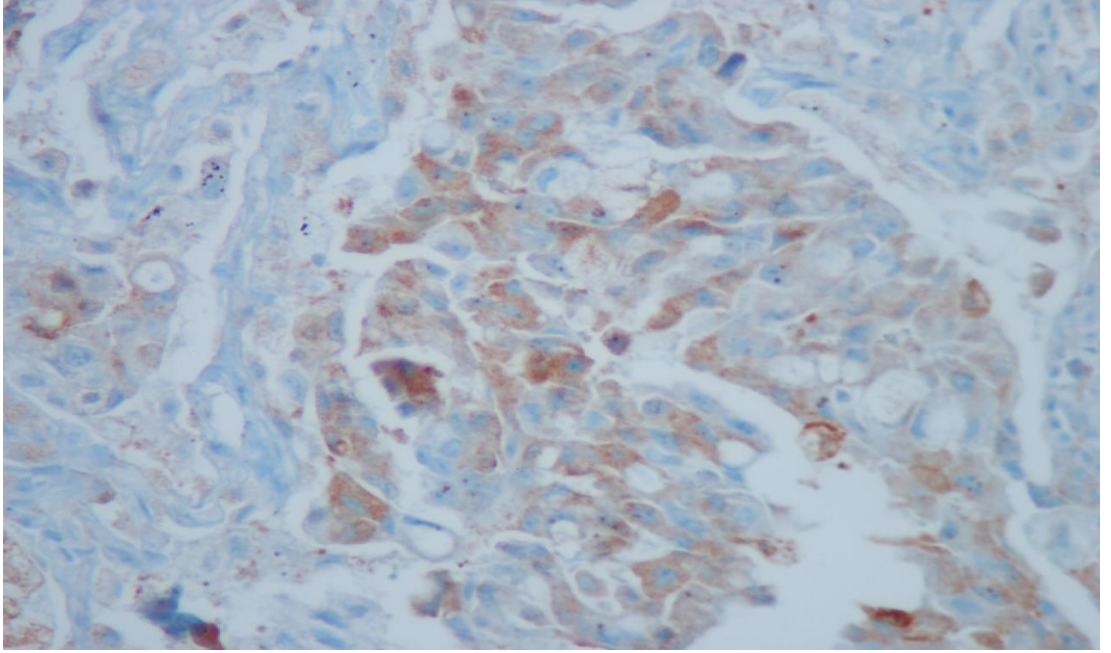
Tablo 4.14. COX2 ekspresyonunun metastazlı ve metastazı olmayan olgularla karşılaştırılması

Metastaz		COX2				Toplam
		0	1-2	3-4	5-6	
var	Sayı	4	1	10	5	20
	%	20	5	50	25	66.7
Yok	Sayı	3	2	2	3	10
	%	30	20	20	30	33.3
Toplam	Sayı	6	4	12	8	30
	%	20	13.3	40	26.7	100

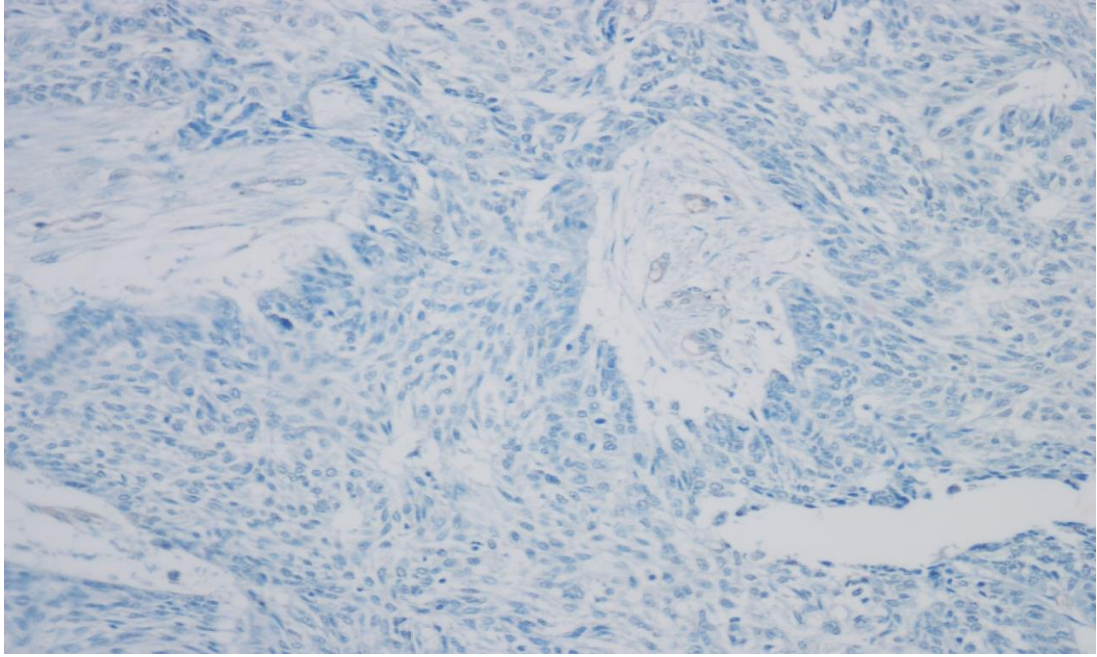
ALDH1 Ekspresyonu: ALDH1 $\leq$ 60 yaşındaki 18 olgudan (%60) 2'sinde (%11.1) orta (Resim 7), 4 olguda (%22.2) şiddetli boyanma (Resim 8) gösterirken, 12 olguda (%66.7) ise boyanma tespit edilmedi (Resim 9). Altmışbir yaş ve üstü 12 olgunun 3'ünde (%25) orta şiddette, 2'sinde (16.7) şiddetli ekspresyon gösterirken, 7 olguda (%58.3) ekspresyon görülmedi (Tablo 4.15). ALDH1'in 60 yaş altı ve 61 yaş üstü olgularda ekspresyonları kıyaslandığında sonuç istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.005$).



Resim 7. YHK'da ALDH1 ile fokal orta şiddette boyanma (İHK;X400)



Resim 8. ADK'da ALDH1 ile fokal şiddetli boyanma (İHK;X400)



Resim 9. ALDH1 ile negatif YHK (İHK;X400)

Tablo 4.15. ALDH1'in 60 yaş üstü ve altı olgulardaki ekspresyonu

Yaş		ALDH1				Toplam
		0	1-2	3-4	5-6	
≤60	Sayı	12	0	2	4	18
	%	66.7	0	11.1	22.2	100
≥61	Sayı	7	0	3	2	12
	%	58.3	0	25	16.7	100
Toplam	Sayı	19	0	5	6	30
	%	63.3	0	16.7	20	100

ALDH1, ADK'lu 13 olgunun birinde (%7.7) orta, 5'inde (%38.4) kuvvetli ekspresyon gösterirken 7 olguda (%53.9) ekspresyon göstermedi. YHK'lu 13 olgunun 4'ü (%30.8) orta, biri (%7.7) kuvvetli ekspresyon gösterirken 8 olguda (%61.5) ekspresyon izlenmedi. Büyük hücreli karsinomda, adenoskuamöz karsinomda ve adenokarsinom+büyük hücreli nöroendokrin

karsinom ve YHK+KHK'da ekspresyon göstermedi (Tablo 4.16). ALDH1'in histolojik tipler arasındaki ekspresyonları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.005$).

Tablo 4.16. ALDH1'in ekspresyonunun histolojik tiplerle karşılaştırılması

Histolojik tip		ALDH1				Toplam
		0	1-2	3-4	5-6	
ADK	Sayı	7	0	1	5	13
	%	53.9	0	7.7	38.4	100
YHK	Sayı	8	0	4	1	13
	%	61.5	0	30.8	7.7	100
Diğer	Sayı	4	0	0	0	4
	%	100	0	0	100	100
Toplam	Sayı	19	0	5	6	30
	%	63.3	0	16.7	20	100

ALDH1 tümör çapı 0-5 cm arasında olan 18 olgunun (%60), üçünde (%16.7) orta, 5'inde (%27.8) şiddetli boyanma gösterirken, 10 olguda (%55.6) ekspresyon izlenmedi. Tümör çapı 5.1- 7 cm arasında değişen 10 olgunun (%33.3) ikisinde (%20) orta şiddette, birinde (%10) kuvvetli ekspresyon gösterirken 7 olguda (%70) boyanma tespit edilmedi. Tümör çapı ≥ 7.1 cm olan iki olgunun (%6.7) hiçbirinde (%100) ekspresyon tespit edilmedi (Tablo 4.17). ALDH1 ekspresyonu ile tümör çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.005$).

Tablo 4.17. ALDH1 ekspresyonunun tümör çapları ile karşılaştırılması

Tümör çapı(cm)		ALDH1				Toplam
		0	1-2	3-4	5-6	
0-5	Sayı	10	0	3	5	18
	%	55.6	0	16.7	27.8	100
5.1-7	Sayı	7	0	2	1	10
	%	70	0	20	10	100
≥7.1	Sayı	2	0	0	0	2
	%	100	0	0	0	100
Toplam	Sayı	19.3	0	5	6	30
	%	63.3	0	16.7	20	100

ALDH1 erken evre (I-II) olan 23 olgunun (%76.7) 4'ünde (%17.4) orta, 4'ünde (%17.4) şiddetli boyanma gösterirken, 15 olguda (%65.2) ekspresyon göstermedi. İleri evre (III-IV) olan 7 olgunun (%23.3) birinde (%14.3) orta şiddette, ikisinde (%74.1) kuvvetli ekspresyon gösterirken 4 olguda (%57.1) boyanma tespit edilmedi (Tablo 4.18). ALDH1'in erken ve geç evreli olgular arasındaki ekspresyonları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.005$).

Tablo 4.18. ALDH1 ekspresyonunun erken ve ileri evre KHDAK'larla karşılaştırılması

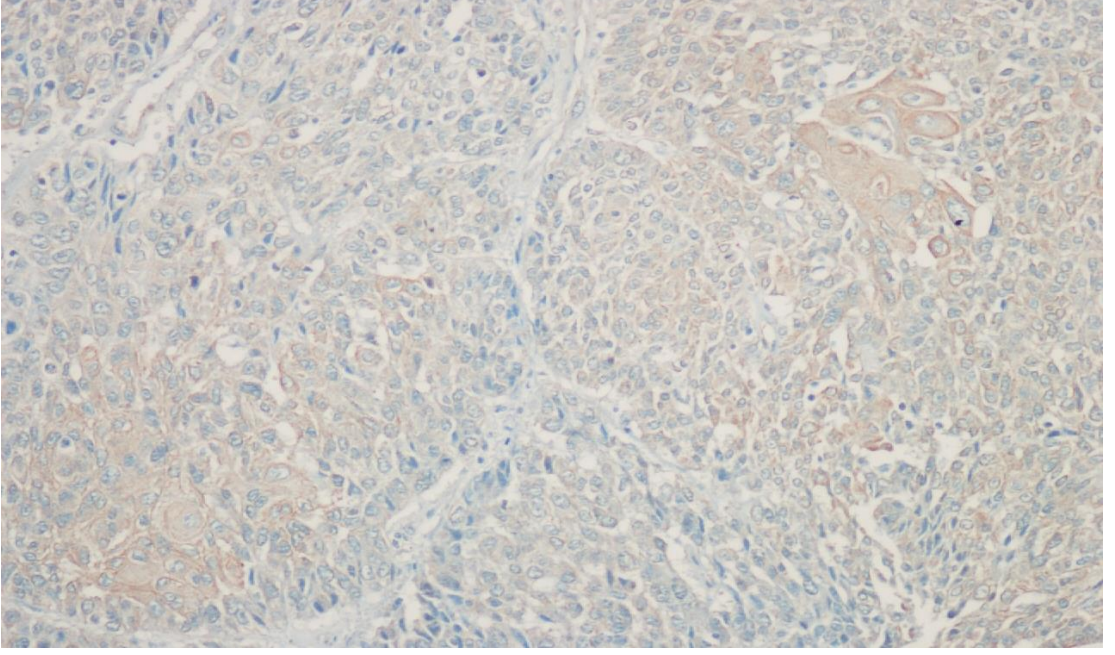
Evre		ALDH1				Toplam
		0	1-2	3-4	5-6	
I-II	Sayı	15	0	4	4	23
	%	65.2	0	17.4	17.4	100
III-IV	Sayı	4	0	1	2	7
	%	57.1	0	14.3	28.6	100
Toplam	Sayı	19	0	5	6	30
	%	63.3	0	16.7	20	100

ALDH1, metastazı olan 20 olgunun (%66.7), 5'inde (%25) orta 4'ünde (%20) şiddetli boyanma gösterirken, 11 olguda (%55) ekspresyon izlenmedi. Metastaz yapmayan 10 olgunun (%33.3) ikisinde (%20) kuvvetli ekspresyon gösterirken 8 olguda (%80) boyanma tespit edilmedi (Tablo 4.19). ALDH1'in metastaz yapan ve metastazı olmayan olgular arasındaki ekspresyonları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.005$).

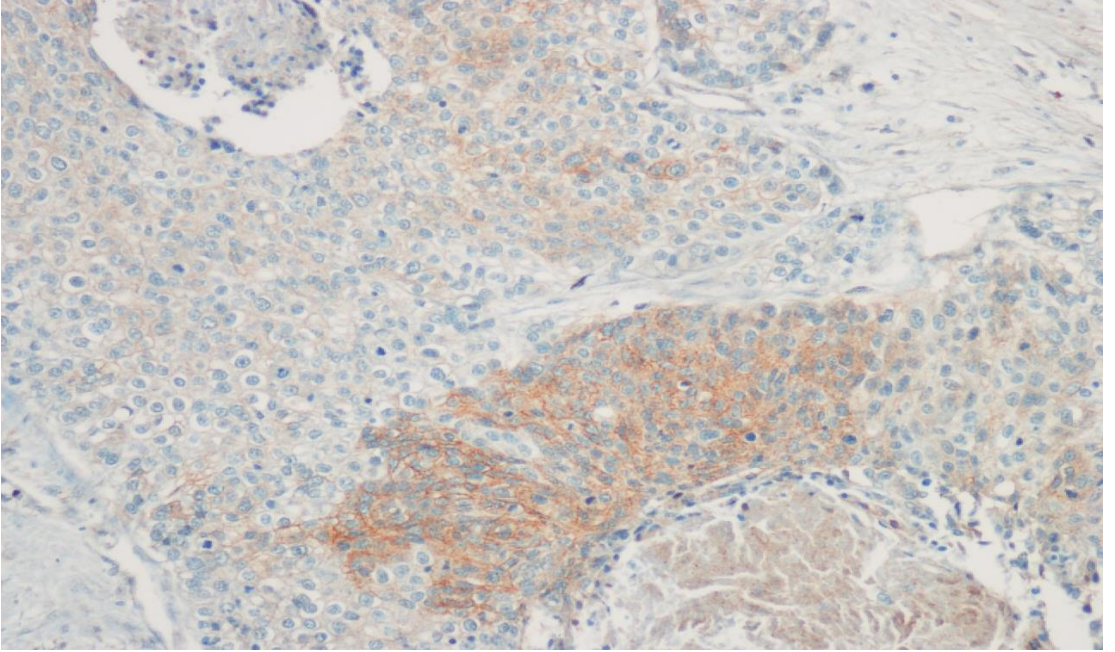
Tablo 4.19. ALDH1 ekspresyonunun metastaz yapan ve metastazı olmayan olgularla karşılaştırılması

Metastaz		ALDH1				Toplam
		0	1-2	3-4	5-6	
Var	Sayı	11	0	5	4	20
	%	55	0	25	20	100
Yok	Sayı	8	0	0	2	10
	%	80	0	0	20	100
Toplam	Sayı	19	0	5	6	30
	%	63.3	0	16.7	20	100

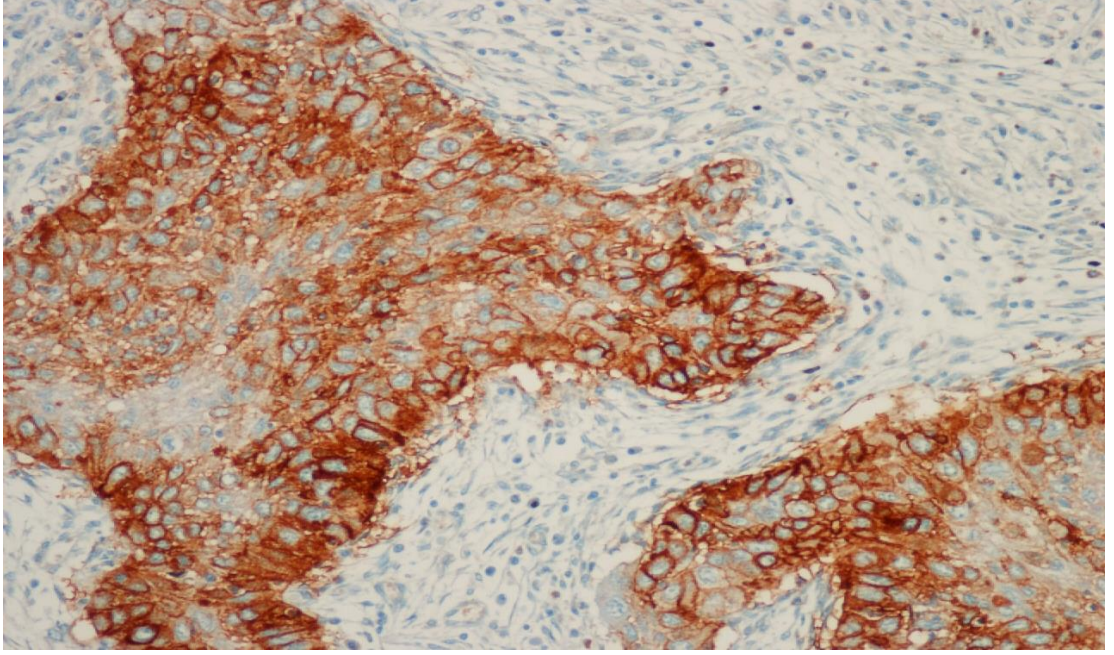
P75 Ekspresyonu: P75 $\leq$ 60 yaşındaki 18 olgudan (%60) ikisinde (%11.1) zayıf (Resim 10), ikisinde(%11.1) orta (Resim 11), iki olguda (%11.1) şiddetli boyanma (Resim 12) gösterirken 12 olguda (%66.7) ise boyanma tespit edilmedi (Resim 13) (Tablo 4.20). P75'in 60 yaş altı ve 61 yaş üstü olgularda ekspresyonları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.005$).



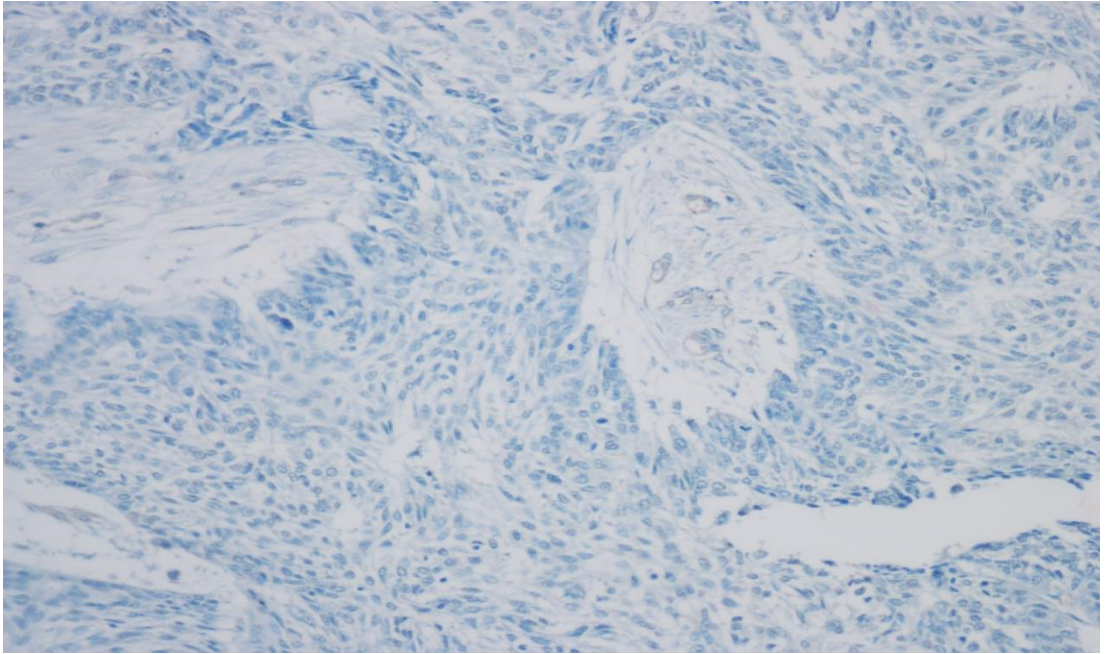
Resim 10. YHK'da p75 ile fokal zayıf boyanma (İHK;X200)



Resim 11. YHK'da p75 ile fokal orta şiddette boyanma (İHK;X200)



Resim 12. YHK'da p75 ile diffüz şiddetli boyanma (İHK;X200)



Resim 13. P75 ile negatif YHK (İHK; X100)

Tablo 4.20. P75'in 60 yaş üstü ve altı olgulardaki ekspresyonu

Yaş		P75				Toplam
		0	1-2	3-4	5-6	
≤60	Sayı	12	2	2	2	18
	%	66.7	11.1	11.1	11.1	100
≥61	Sayı	7	1	1	3	12
	%	58.4	8.3	8.3	25	100
Toplam	Sayı	19	3	3	5	30
	%	63.3	10	10	16.7	100

P75, ADK'lu 13 olgunun birinde (%7.7) zayıf, 12 olguda (%92.3) ekspresyon göstermedi. YHK'lu 13 olgunun ikisi (%15.3) orta, üçü (%23.1) orta, 4'ü (%30.8) kuvvetli ekspresyon gösterirken 4 olguda (%30.8) ekspresyon izlenmedi. Büyük hücreli karsinomda, adenoskuamöz karsinomda ve adenokarsinom+büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve YHK+KHK'da ekspresyon göstermedi (Tablo 4.21). P75 ile YHK'larda diğer KHDAK'lara oranla daha yüksek ekspresyon saptandı ve p75 ekspresyonu ile histolojik tipler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Tablo 4.21. P75 ekspresyonunun histolojik tiplerle karşılaştırılması

Histolojik tip		P75				Toplam
		0	1-2	3-4	5-6	
ADK	Sayı	12	1	0	0	13
	%	92.3	7.7	0	0	100
YHK	Sayı	4	2	3	4	13
	%	30.8	15.3	23.1	30.8	100
Diğer	Sayı	4	0	0	0	4
	%	100	0	0	0	100
Toplam	Sayı	20	3	3	4	30
	%	66.7	10	10	13.3	100

Tümör çapı 0-5 cm arasında olan 18 olgunun (%60), birinde (%5.6) zayıf üçünde (%16.7) orta, üçünde (%16.7) şiddetli boyanma gösterirken 11 olguda (%61.1) ekspresyon göstermedi. Tümör çapı 5.1- 7 cm arasında değişen 10 olgunun (%33.3) birinde (%10) zayıf şiddette, ikisinde (%20) kuvvetli ekspresyon gösterirken 7 olguda (%70) boyanma tespit edilmedi. Tümör çapı ≥ 7.1 cm olan iki olgunun (%6.7) birinde (%50) zayıf ekspresyon bulunurken birinde (%50) ekspresyon tespit edilmedi (Tablo 4.22). P75 ile tümör çapları arasında anlamlı bir ekspresyon farkı saptanmadı ($p>0.005$)

Tablo 4.22. P75 ekspresyonunun tümör çapları ile karşılaştırılması

Tümör çapı(cm)		P75				Toplam
		0	1-2	3-4	5-6	
0-5	Sayı	11	1	3	3	18
	%	61.1	5.5	16.7	16.7	100
5.1-7	Sayı	7	1	0	2	10
	%	70	10	0	20	100
≥ 7.1	Sayı	1	1	0	0	2
	%	50	50	0	0	100
Toplam	Sayı	19	3	3	5	30
	%	63.3	10	10	16.7	100

P75 erken evre (I-II) olan 23 olgunun (%76.7) üçünde (%13.3) zayıf, birinde (%4.3) orta, 5'inde (%21.7) şiddetli boyanma gösterirken 14 olguda (%60.9) ekspresyon göstermedi. İleri evre (III-IV) olan 7 olgunun (%23.3) ikisinde (%28.6) orta şiddette ekspresyon gösgösterirken 5 olguda (%71.4) boyanma tespit edilmedi (Tablo 4.23). P75 ile erken ve ileri evre olgular arasında anlamlı bir ekspresyon farkı saptanmadı ($p>0.005$)

Tablo 4.23. P75 ekspresyonunun erken ve ileri evre KHDAK'larla karşılaştırılması

Evre		P75				Toplam
		0	1-2	3-4	5-6	
I-II	Sayı	14	3	1	5	23
	%	60.9	13	4.3	21.7	100
III-IV	Sayı	5	0	2	0	7
	%	71.4	0	28.6	0	100
Toplam	Sayı	19	3	3	5	30
	%	63.3	10	10	16.7	100

Metastazı olan 20 olgunun (%66.7) ikisinde (%10) zayıf, üçünde (%15) orta, 4'ünde (%20) şiddetli boyanma gösterirken, 11 olguda (%55) ekspresyon göstermedi. Metastazı olmayan 10 olgunun (%33.3) birinde (%10) zayıf, birinde (%10) kuvvetli ekspresyon gösterirken 8 olguda (%80) boyanma tespit edilmedi (Tablo 4.24). P75 ile metastaz yapan ve metastazı olmayan olgular arasında anlamlı bir ekspresyon farkı saptanmadı ($p>0.005$)

Tablo 4.24. P75 ekspresyonunun metastaz yapan ve metastazı olmayan olgularla karşılaştırılması

Metastaz		P75				Toplam
		0	1-2	3-4	5-6	
Var	Sayı	11	2	3	4	20
	%	55	10	15	20	100
Yok	Sayı	8	1	0	1	10
	%	80	10	0	10	100
Toplam	Sayı	19	3	3	5	30
	%	63.3	10	10	16.7	100

SOX2 Ekspresyonu: SOX2 antikoru ile retina, özefagus YHK, akciğer YHK 'da tekrarlanarak yapılan pozitif kontrol boyama çalışmalarında ve çalışma grubundaki olgularda farklı yöntemlerle yapılan boyamalara rağmen nükleer ekspresyon elde edilemediğinden bu antikor çalışmadan çıkarılmıştır.

5-TARTIŞMA

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen malign tümörlerden birisi olup, günümüzde tanı ve tedavideki tekniklerin gelişmesine rağmen en sık ölüme neden olan kanserlerden biridir [1-9]. Son yıllara kadar akciğer kanseri patolojisi, cerrahi patolojinin oldukça durağan alanlarından biriydi. 1970'lerde küçük hücreli akciğer kanserinin kemoterapiye yanıtının iyi olduğu tespit edilmiş ve küçük hücreli karsinomanın diğer tiplerden ayrılması gerektiği ortaya çıkmıştı. Bu nedenle bir patoloğun özellikle tip ayırımının daha zor olduğu küçük biyopsi materyallerinin tanısında tek yapması gereken, malignite kuşkusunu doğrulayıp; KHAK ya da KHDAK kategorileri arasında karar verebilmekten ibaretti. Ancak bugün akciğer kanseri tanısında patoloğun işlevi bununla sınırlı değildir. Bu değişikliğin nedeni, akciğer kanseri tedavisine yeni giren kemoterapötikler ve özellikle hedefe yönelik tedavi ajanlarıdır [2].

KHDAK tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'nini oluşturur [7, 103, 110]. Akciğer kanserli hastalarda beş yıllık sağ kalım oldukça kötüdür [1, 3, 10, 11, 111, 112]. Akciğer kanserinde tedavideki yeniliklere rağmen 5 yıllık sağ kalım 1974-76'lı yıllarda yaklaşık olarak %12 civarındayken, günümüzde ancak % 15 düzeylerine ulaşabilmiş olup ileri evre olgularda ise bu oran %10'un altındadır [10-12].

KHDAK'lı hastalarda prognostik faktörlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar önceleri hastaya ve tümöre ilişkin özelliklere (yaş, cinsiyet, performans durumu, kilo kaybı, tümör çapı, tümör tipi, hastalık evresi, kilo kaybı gibi) dayalı iken daha sonra bunu serum laktat dehidrogenaz düzeyi gibi klinik – laboratuvar temelli çalışmalar takip etmiştir. Bu faktörler hastalar için tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde yardımcı olsalar da, hastadan hastaya değişkenliği açıklamak için yeterli olamadılar. Bu nedenle hastaya özel tedavi seçeneklerinin belirlenebilmesi, daha doğru prognostik ve prediktif yaklaşımlar için yeni 'biyomarker'ların tanımlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır [113-116]. Son dönemlerde de akciğer kanserinin hücrel ve moleküler biyolojisinin anlaşılmasına yönelik

alışmalar önemli ölçüde artış göstermiş olup p53, mikro-damar yoğunluğu, HER-2, Ki67, EGFR ve RAS'ın KHDAK'larda kötü prognostik faktör, Bcl-2'nin ise iyi prognostik faktör olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [7, 13-19].

Çalışmada tümör patogenezinde önemli olduğu bilinen SOX-2 COX2, ALDH1, ve p75 gen ürünü proteinlerin akciğerin metastatik ve metastatik olmayan küçük hücreli dışı karsinomlarında immunhistokimyasal yöntemle ekspresyonlarına bakılarak ekspresyonlardaki olası farklılıkların yaş, tümörün histolojik tipi, çapı, patolojik evresi, metastaz potansiyeli ve prognoz ile ilişkili olup olmadığını araştırıldı.

Literatürde akciğer kanseri tespit yaşı 45-80 arasında değişmektedir. Akciğer kanseri 45 yaş altında seyrekir (%1-6). Literatürde genç erişkinlerde ortaya çıkan akciğer kanserinde sağ kalım 45 yaş ve üstü akciğer kanserli olgularla kıyaslandığında hastalığın daha ileri evrede tespit edildiği ve prognozun daha kötü olduğu bulunmuştur [1, 55, 56].

Albain KS ve ark.'nın [94] yapmış oldukları 2531 olgulu bir çalışmada 70 yaş ve üstü akciğer kanseri tanısı almış olguların sağ kalımının daha uzun olduğu saptanmıştır.

Nugent WC ve ark.'nın [37] yapmış oldukları 163 olguluk bir çalışmada rezeksiyon yapılabilen erken evrelerde (I-IIIa) genç hastalarda sağ kalımın yaşlı hastalara göre daha uzun olduğu fakat ileri evrelerde (IIIB-IV) her iki yaş grubunda fark olmadığı saptanmıştır.

Ülkemizde Balta ve ark.'nın [1] yaptığı yaşları 36 ila 79 arasında değişen (ortalama 59.56 ± 8.98) 111 olguluk bir çalışmada 60 yaş üstü ve altı olgular sağ kalım açısından kıyaslanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir.

Çalışmada; 30 KHDAK olgusu prognostik amaca yönelik 60 yaş ve altı, 60 yaş üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan olguların 18'i (≤ 60 yaş, 12'si (≥ 61 yaşında idi. Olguların yaşları 45-81 arasında değişiyordu. Yaş ortalaması ise 59.97 ± 8.418 'di. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda yaş ile COX2 arasında pozitif yönlü ($r = + 0.30$), ALDH1 ile pozitif yönlü ($r = +0.07$), P75 ile ise pozitif yönlü ($r = + 0.09$) ilişki katsayıları saptandı.

Yani hastaların yaşlarının artması ile COX2, ALDH1 ve p75 ekspresyonlarının da arttığı saptandı; ancak bu artış değerleri küçüktü ve ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0.005$). Kötü prognostik gösterge olduğu düşünülen COX2, ALDH1 ve P75'in istatistiksel olarak anlamsız da olsa, yaşam süresi ile pozitif korelasyon göstermelerinin nedeninin olgu sayısının az olması ve bu nedenle sağlıklı bir değerlendirme yapılamamış olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Tümör histolojik tipi sağ kalımı etkileyen önemli prognostik parametrelerden biridir. KHDAK'lılarda metastatik hastalık saptanmayan olguların büyük çoğunluğunda cerrahi tedaviyle şifa şansı sağlanmaktadır. KHDAK'lıların alt grupları arasında da, prognoz ve yayılımları açısından farklılıklar vardır. YHK'ların ADK'lardan daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir [117].

Çalışmaya alınan 30 olgunun, 13'ü YHK, 13'ü ADK, diğer 4'ünden sırasıyla (diğer) biri büyük hücreli karsinom, biri adenoskuamöz karsinom, biri adenokarsinom+büyük hücreli nöroendokrin karsinom (kombine tip), biri yassı hücreli karsinom + küçük hücreli karsinom (kombine tip) tanısı almıştı. P75 ekspresyonunda YHK'larda ADK ve diğer tiplerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p<0.05$). COX2 ve ALDH1 ile ise histolojik tipler arasında anlamlı bir ekspresyon farkı saptanmadı ($p>0.005$). COX2'nin daha çok, "iyi diferansiye" ADK'larda eksprese edildiği bilinmektedir. Bizim olgularımızda COX2 ekspresyonunun tümör tipleri bakımından farklılık göstermemesinin nedeni olarak, ADK olgularımızın hemen tamamının orta ve az diferansiye olgulardan oluşmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Akciğer karsinomlarında en önemli histopatolojik prognostik parametrelerden biri tümör çapıdır [118]. Yedinci TNM evreleme sisteminde tümör boyutunun prognostik önemi ortaya konmuştur. Tümör boyutu sadece erken evrede değil ileri evre hastalıkta da önemlidir. On iki bin üç yüz on beş olgunun değerlendirildiği bir çalışmada olgular tümör çaplarına göre 4 gruba (0.1-3 cm; 3.1- 5 cm; 5.1-7 cm; >7.1 cm) ayrıldığında hastalık spesifik ve genel sağkalım eğrilerinin çakışmadığı

görülmüştür [119]. Bir başka çalışmada 258 KHDAK'lu olgu incelenmiş, ama tümör çapı ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiş bunun nedenini ise olguların çoğunun ileri evre olması ile açıklanmıştır [118].

Flieder ve ark.'ı [120] primer invaziv KHDAK'da tümör boyutunun iki cm'den büyük olmasının, iki cm'den küçük olmasına göre iki kat daha fazla metastaz ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Bu sonuç, tümör boyutunun alt gruplamalarla daha net belirlenmesinin gerekliliğini vurgulaması açısından önemlidir. Böylece hangi olguların yeni adjuvan tedavi yaklaşımlarından yarar görebileceği belirlenebilecektir.

Christian ve ark.'ı [121] iki cm'den küçük tümörlerde sağ kalımın iki cm'den büyük tümörlere göre daha iyi olduğunu saptamıştır. İki ila 5 cm arası tümörlerin de daha büyük tümör boyutuna göre daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. KHDAK'da T dağılımında tümör boyutuna göre iki eşik değer düşünülmesi gerekliliği, iki ve 5 cm'lik tümör boyutlarının alt grupları belirlemede eşik değerler olabileceği öngörülmüştür.

Yano ve ark.'ı [122] KHDAK olgularını 7. evreleme sisteminde tümör boyutunu; ameliyat sonrası sağkalım, primer tümörün lenfatik ve vasküler invazyonu gibi klinik/ patolojik bulgular açısından değerlendirmiştir. Yeni T kategorisindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve özellikle tümör boyutunu temel alan bu sistemin primer tümörün patolojik bulguları ile uyumlu olduğu gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 30 olguda en küçük tümör çapı 1.2 cm, en büyük tümör çapı 8 cm idi. Ortalama tümör çapı 4.58 cm. idi. Tümör çapı ≤ 5 olan 18 olgu (%60), 5.1- 7 cm arasında olan 10 olgu (%33.3), ≥ 7.1 cm olan iki olgu (% 6.7) bulunmaktaydı. COX2, ALDH1 ve P75 tümör çapı ile kıyaslandığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda tümör çapı ile COX2 arasında pozitif yönlü ($r = + 0.30$), ALDH1 ile pozitif yönlü ($r = +0.07$), P75 ile de pozitif yönlü ($r = + 0.09$) ilişki katsayıları saptandı. Bulunan bu ilişki katsayıları küçük ve istatistiksel olarak önemsiz olarak bulundu ($p > 0.005$). Literatürde COX2, ALDH1 ve P75 ekspresyonları ile tümör çapı arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya

rastlamadığımız için çalışmamızın verilerine dayanarak tümör çapı ile bu antikor ekspresyonları arasında bir ilişki olmadığı sonucuna vardık.

Akciğer kanserlerinde metastazlar siktir ve metastaz yapma potansiyeli çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Yapılan bir çalışmada, klinik T1N0 akciğer kanseri olgularında tümör boyutunda bir cm artışın patolojik evre 2/evre3 hastalığa dönüşme riskinde üç kat artışa neden olduğu gösterilmiştir. Tümör boyutu artmasıyla birlikte gizli metastazların artabileceği ve cT1N0 olgularda doğru evreleme ve multimodal adjuvan tedavi kararı için lobektomi ve lenf nodu analizinin önerilebileceği belirtilmiştir [123]. Metastaz olasılığını artıran kritik eşik değer tümör boyutu aranmıştır. Lin ve ark.'ı [124] 4cm'den küçük primer tümörler değerlendirildiğinde ADK'da, 2.5 cm'in nodal ve uzak metastaz artışı ile ilgili kritik eşik değer boyutu olduğunu göstermiştir. Ancak bu ilişki YHK'da saptanmamıştır.

Mujoomdar ve ark.'ı [125] çalışmalarında, primer tümör boyutunun artmasına paralel olarak beyin metastaz olasılığının arttığına dair bulgular vermektedir. ADK ve hücre tipi belirlenmemiş KHDAK, YHK'a oranla daha sık beyin metastazı yapmaktadır. Altıncı evreleme sisteminden farklı olarak T sınıflandırmasının tümör boyutuna göre: (I) <2 cm, (II) 2.1-3 cm, (III) 3.1-5 cm ve (IV) >5 cm şeklinde detaylandırılmasının ve çalışma sonuçlarının yeni sınıflandırma sistemi ile desteklenmesinin gerekliliği vurgulanmıştır. İntratorasik yayılımı olmayan (N0) ADK'da beyin metastazı beklenme olasılığının iki cm'den küçük tümörlerde düşük, 6 cm'den büyük tümörlerde ise daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Yılmaz ve ark.'nın [126] yaptığı 136 akciğer kanserli olgudan oluşan çalışmalarında, tek organ metastazı olan 42 olguda sıklık sırasıyla; karşı akciğere 11, beyine 9, kemiğe 6, karaciğere 5 ve surrenal beze iki metastaz saptanmıştır; ancak bu çalışmada metastatik olgu sayısı geniş grupları içermemektedir. Bu nedenle KHDAK'ları ile ilişkilendirilebilecek, tümör yerleşim yeri, histolojik tip ve metastaz ilişkisini gösteren kapsamlı istatistiksel analizler yapılmamıştır.

Çalışmadaki 30 olgunun 17 tanesinde (%56.7) tek, üç tanesinde (%10) multipl organ metastazları tespit edildi. 10 olguda (%33.3) ise metastaz

yoktu. 13 YHK olgusunun 9'unda (%69.2) (7 lenf nodu, bir karaciğer, bir karşı akciğer) 13 ADK olgusunun yedisinde (%53.84) (5 lenf nodu, iki beyin+lenf nodu) metastaz tespit edildi. Diğer KHDAK grubundaki adenoskuamöz karsinomda ve adenokarsinom + büyük hücreli nöroendokrin karsinomda beyin, YHK + KHK kombinasyonunda lenf nodu metastazı bulunmaktaydı. COX2, ALDH1 ve p75'in metastatik tümörlerdeki ekspresyonları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Olgularımız içinde metastaz yapan 20 olgunun dağılımına baktığımızda literatürde vasküler yolla metastatik potansiyeli artırdığı düşünülen p75 ekspresyonu, YHK vakalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu. YHK olgularında p75 ekspresyonunun metastaz bakımından istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasına karşın, YHK olgularında çalışmamızda saptanan %70'lik metastaz oranı göz önüne alındığında p75'in bu olgularda metastazı artırıcı bir etki gösterdiği düşünülebilir. Olgu sayımızın az olması nedeniyle p75 ile YHK olgularındaki metastatik potansiyel ilişkisinin daha geniş serilerde çalışılması gerektiği düşünmekteyiz. ADK ve diğer KHDAK olgularında p75 ekspresyonunun yüksek olmaması nedeniyle çalışmamızda bu olgularda metastatik potansiyel üzerinde p75'in etkili olmadığı sonucuna vardık.

KHDAK olgularında tanımlanan en önemli prognostik parametrelerden biri, tümör evresidir [127]. Kanseri hastaların olabildiğince erken tanısının sağlanması gerektiği yaygın olarak kabul edilen bir yaklaşımdır. Daha erken evrede tanı konulan kanserli hastalarda sağ kalım ve kür oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Erken evre KHDAK'lu olguların seçkin tedavisi cerrahidir. İleri evre olgularda veya cerrahinin uygulanmadığı hastalarda tedavi yöntemi radyoterapi ve/veya kemoterapidir. Akciğer kanserli hastaların % 80'den fazlası başvuru sırasında inoperabl durumdadır. Cerrahi rezeksiyon uygulanan olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı evre IA olgular için %67, evre IB olgular için ise % 57, evre IIA olgularda %55, evre IIB'de %38 iken evre IIIA olgularda bu oran % 23, cerrahi tedavinin uygulanmadığı evre IIIB ve IV olgularda ise % 5'in altındadır. Tüm olgular değerlendirildiğinde, 5 yıllık sağ kalım oranı % 10'dan düşüktür [81, 91, 92].

Çalışmaya alınan 30 olgunun 7'si evre 2a (%23.3), 7'si evre 2b (%23.3), 5'i evre 1b (%16.7), 5'i evre 4b (%16.7), 4'ü evre 1a (%13.4), biri evre 3a (%3.3), biri evre 4a (%3.3) idi. Bu olguların 23'ü (%76.7) erken evre, 7'si (%23.3) ileri evre idi. COX2, ALDH1 ve P75 ekspresyonları tümör evreleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.005$) (Tablo 4.6).

Akciğer kanserinde hedefe yönelik tedavi çağı, büyük ölçüde EGFR'ye yönelik tedavilerle başlamıştır [128-130]. Tedaviye yanıt verenlerin çoğu EGFR geninde ekzon 19 ve 21'de mutasyonlar bulundurmaktadır [131]. Akciğer kanserinin patogenezi ve prognozunda önem taşıyan bir başka gen, KRAS'dır. KRAS, EGFR sinyal yolu üzerinde yer alır ve KHDAK olgularında %20-30 oranında K-ras mutasyonu ve buna bağlı K-ras aktivasyonu mevcuttur. Bu olgular EGFR'ye yönelik tedavilerden yarar görmeyen, kötü prognozlu olgulardır. Dolayısıyla EGFR'ye yönelik tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımından yarar görecektir hasta profilini seçerken, hem EGFR hem de KRAS mutasyonlarının araştırılması yararlı olabilir [132]. Akciğer kanserlerinde hedefe yönelik tedavi alternatifleri EGFR inhibisyonu ile kısıtlı değildir. Örneğin anaplastik büyük hücreli lenfomalarda tespit edilmiş bir gen olan ve bir tirozin kinaz reseptörü kodlayan ALK geninin KHDAK'da reorganizmanları saptanmıştır. Bunlardan bir kısmı EML4-ALK füzyonu özelliğindedir. Bu füzyonu bulunduran tümörler ALK kinaz aktivitesinin inhibisyonuna hassas olduklarından, ALK geni de akciğer kanseri tedavisinde potansiyel bir hedef teşkil eder. ALK reorganizmanı gösteren tümörlerde EGFR mutasyonları gösterilmemiştir [133-137]. Akciğer ADK'larda EGFR, KRAS, EML4- ALK, BRAF, ERBB2 dışında MEK ve NF1 mutasyonları da mevcuttur. Sayılan mutasyonlardan birinin bulunması, diğerlerinin bulunma olasılığını büyük ölçüde dışlar. Ancak bu mutasyonlara ek olarak, ADK'larda sayılan mutasyonlarla birlikte p53 (%30), LKB1 (%15) ve PIK3CA (%2) mutasyonları da izlenir [138]. Bunlar dışında akciğer kanseri tedavisinde anjiogeneze yönelik tedaviler de kullanılmaktadır. VEGF'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikör olan bevacizumab, YHK dışı tiplerin tedavisinde yararlı bulunmuştur [139]. Son zamanlarda KHDAK tedavisinde EGFR, HER2 /

neu ve protein kinase C gibi sinyal iletim yollarında etkili faktörlerin inhibisyonuna yönelik, VEGF'ye karşı anti anjiyogenik monoklonal antikorlar, matriks metalloproteinaz inhibitörleri, yeni retinoidler, gen terapileri, GVAX ve p53 gibi aşılar ile COX2 gibi çok yönlü etkileri olan yeni ajanlar denenmektedir [6]. Yapılan çalışmalarda COX2 'overekspresyonu'nun meme, pankreas, kolon, özefagus, baş ve boyun kanserleri gibi epitelyal kanserlerde kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir [103].

Prostanoidlerin kanser mekanizmasındaki rolü ilk 1970'lerin başında tanımlanmış ondan sonra kanserli hastaların tümör hücrelerinde ve serumlarında prostaglandin üretiminin arttığı, karsinojenler ve virüsler tarafından uyarılmış malign transformasyonun artmış prostaglandinlerle ilişkili olduğu gösterildikten sonra kanser tedavisinde prostaglandin inhibitörlerinin yeri araştırılmaya başlanmıştır. Prostaglandin üretimini inhibe eden indometazin ve aspirinin, karsinojenlere maruz bırakılan deney hayvanlarında tümör gelişimini engellediği daha sonra yapılan çalışmalarda düzenli aspirin kullanımının meme, kolon ve akciğer kanserlerine yakalanma riskini azalttığı, ayrıca kolon kanserinde ölüm oranını da düşürdüğü gösterilmiştir [140-143].

Siklooksigenazlar; araşidonik asiti katalize ederek aktif prostanoidler ve tromboksan için substrat görevi gören PGE₂ ve PGH₂'ye dönüştürür [8]. Siklooksigenazların COX1 ve COX2 olmak üzere 2 isoformu bulunmaktadır. COX1; ovulasyon, glomerüler filtrasyon, renal kan akımının korunması, platelet fonksiyonları ve mukozal bütünlüğün korunması gibi normal hücrel fonksiyonların gerçekleşmesinde önemli role sahiptir. COX2 sentezi ise özellikle inflamasyonlu ve neoplastik dokularda artış göstermektedir [5, 6,20]. COX2 ve onun enzimatik ürünü olan PGE₂'nin apoptoz inhibisyonu, metastaz, anjiogenez, tümör tanıtımı ve karsinogeneze önemli role sahip olduğu gösterilmiştir [157-159]. Son 10 yıldır COX-2 aşırı sentezinin akciğer kanserli hastalarda yaşam süresi üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Farklı laboratuarlardan alınan sonuçlar COX2'nin KHDAK'lı hastalardaki

prognozu üzerine çelişkiler içermektedir [104]. Wolf ve ark.'nın [144] 21 ADK, 11 YHK, 4 KHAK'lı hastanın akciğer rezeksiyon materyallerinde COX2'nin mRNA ve protein ekspresyonlarına etkileri üzerine yaptıkları çalışmada, 21 ADK'lı olgunun 19'unda, YHK olguların hepsinde COX2 proteininin pozitif olduğunu, iyi diferansiye ADK'larda kötü diferansiye ADK'lara göre COX2 mRNA seviyelerinin de daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bir başka çalışmada ise, karsinojenlerle indüklenmiş ratlarda immünohistokimyasal olarak preneoplastik ve neoplastik akciğer lezyonlarında COX2 ekspresyonuna bakılmıştır. ADK'lar ve alveolar / bronşiyal adenomların çoğunda COX2 ekspresyonu yüksek bulunurken, hiperplastik lezyonlar ve yassı hücreli karsinomlarda zayıf ekspresyon tespit edilmiştir [6]. El Bayoumy ve ark.'nın [145] farelerde yaptığı bir başka çalışmada 20 küboidal hücre hiperplazili, 81 atipik adenomatöz hiperplazili, 18 bronşioalveolar karsinomlu, 88 invaziv adenokarsinomlu olgunun %80'inden fazlasında COX2 'overekspresyonu' tespit edilmiştir.

Çalışmada COX2 ile ADK'lı 13 olgunun biri (7.7) zayıf, beşi orta (%38.4), dördü (%30.7) kuvvetli boyanma gösterirken üç olguda (%23.2) ekspresyon görülmedi. YHK'lu 13 olgunun ikisi (%15.4) zayıf, beşi (%38.5) orta, üçü (%23.1) kuvvetli ekspresyon gösterirken üç olguda (%23.1) ekspresyon saptanmadı. Büyük hücreli karsinomda şiddetli, adenoskuamöz karsinomda ve adenokarsinom + büyük hücreli nöroendokrin karsinomda orta şiddette ekspresyon gösterirken YHK+KHK'da ekspresyon göstermedi. Bu sonuçlara göre COX2 ekspresyonu ile tümör tipi arasında bir ilişki bulamadık. COX2 ekspresyonunun tümör tipine göre bazı literatür bulguları ile uyumlu, bazıları ile uyumsuz bulundu.

Anjiogeneze tümör gelişimi ve progresyonunda önemli role sahiptir. Yeni kan damarı oluşumunu stimüle eden VEGF, anjiogeneze mekanizmasının merkezini oluşturur. COX2 metabolitlerinin (özellikle PGE₂) VEGF seviyesini ve özellikle onun fenotipik görünümü olan mikro-damar yoğunluğunu arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Laboratuvar çalışmaları COX2 inhibisyonunun anjiyogeneze ve mikro-

damar yoğunluğunu azalttığını göstermiştir [9]. KHDAK 'lı 65 olguluk bir çalışmada lenfatik mikro-damar yoğunluğunun lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile ilişkili, KHDAK'lerinde de bağımsız prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada COX2 ekspresyonunun KHDAK'lerinde artmış lenfanjiyogenez ve lenf nodu metastazı ile korele olduğu gösterilmiştir [5]. Baş ve boyun kanserlerinden oluşan 35 olguluk bir çalışmada da COX2 ekspresyonu ile, tümör vaskülarizasyonu, mikro-damar yoğunluğu ve VEGF üretimi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. KHDAK'lerinde kemoterapi protokollerine anti-VEGF monoklonal antikorlarının eklenmesi tedaviye yanıtı arttırmakta, progresyon süresini ise uzatmakta etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [6]. Bu durumda VEGF üretimini azaltan COX2 inhibisyonunun, tümör anjiyogenezini inhibe ederek tümör progresyonunu geciktirebileceği ve metastatik potansiyeli azaltabileceği düşünülebilir. COX2 ekspresyonu KHDAK'lılarda artmış invazivlik ile de ilişkilidir. KHDAK hücre dizilerinde duyarlı COX2 (COX2 S) ve duyarsız COX2 (COX2 AS) komplementer DNA'sı ekspresyonlarına bakıldığında COX2 S klonlarında PGE2'den 10 kat daha fazla artmış COX2 protein ekspresyonu tespit edilmiştir. Bu durum kontrol grupları ile karşılaştırıldığında artmış invaziv kapasite yönünden önemli olduğu saptanmıştır. COX-2-S hücreleri, artmış invaziv potansiyel ile ilişkili olan hyaluronik asit için yüzey reseptörü görevi gören CD44'ü eksprese eder. CD44'ün blokajı tümör invazivliğinin azalması ile sonuçlanır [102]. Bu nedenle COX2 aracılı CD44 bağımlı yolak KHDAK hücre dizisinde artmış invazivlik gösterir. Bu durum aynı şekilde kolon kanser hücre hattında da gösterilmiştir. İnvaziv fenotip, metalloproteinaz 2 aktivasyonu ve artmış membran tipi metalloproteinaz mRNA düzeyleri ile ilişkilidir. Bu hücrelerin bir COX2 inhibitörü olan sulindac sulfide ile muamele edilmiş, artmış invazivliğin gerilemesi ve prostaglandin üretimi ile sonuçlanmıştır [146]. Farelerde yapılan bir deneyde COX2 eksprese eden kolon kanseri hücre dizisinde bir selektif COX2 inhibitörü olan JTE- 522 tedavide

kullanıldığında akciğer metastazının daha az geliştiği tespit edilmiştir [147].

Bu çalışmada prognostik faktörlerden tümör çapı, metastaz ve evre ile COX2 ekspresyonları arasındaki ilişki incelendi. Buna göre öncelikle tümör çapı ile COX2 ekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde tümör çapları 0-5 cm arasında olan 18 olgunun (%60), 5.1 - 7 cm arasında değişen 10 olgu (%33.3) ve tümör çapı ≥ 7.1 cm olan 2 olgu için (%6.7) tümör çapları COX2 ekspresyonları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. Literatürde her ne kadar KHDAK'ları için tümör çapı ile COX2 ilişkisi arasında bir veriye rastlamamış olsak da; çalışmada tümör çapı ile COX2 ekspresyonu arasında pozitif ilişki katsayısı saptanması nedeniyle, bu ilişkinin geniş serilerde çalışılması uygun olabilir.

Çalışmada KHDAK'larında diğer bir prognostik gösterge olan metastaz potansiyeli, COX2 ekspresyonu açısından değerlendirildiğinde değişik organlara metastaz yapmış olan 20 olgudaki (%66.7) COX2 ekspresyonu ile metastazı olmayan 10 olgunun (%33.3) COX2 ekspresyonları arasında bir farklılık izlenmedi. Bu bulgumuz literatürde COX2'nin özellikle VEGF ile birlikte vaskülariteyi ve peşi sıra invazyon ve metastatik potansiyeli artırdığını bildiren çalışmalardaki veriler ile uyumluluk göstermemektedir.

Tsubochi ve ark.'ı [148] opere 219 KHDAK'lı olguda COX2 ekspresyonu ve kötü prognoz arasındaki ilişkiyi incelemiş, ADK'lı olgularda prognoz ve COX2 ekspresyonu arasında önemli bir zıtlık tespit ederken, YHK'lı olgularda ise istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde etmemişlerdir.

Achiwa ve ark.[149] yalnızca evre 1 ADK'lı olgularda COX2 ekspresyonu ve kötü prognoz arasında korelasyon bulmuşlardır.

Li ve ark.'nın [8] yaptığı 26 ADK'lı, 21 YHK'lı, 3 adenoskuamöz karsinomlu olgudan oluşan çalışmada ADK'lı hastaların %100'ünde, YHK'lı hastaların %76.2'sinde COX2 ekspresyonu tespit etmişler ama

COX2 'overekspresyonu' ve yaşam süresi arasında istatistiksel olarak korelasyon saptamamışlardır. Aynı çalışmada KHKDAK'li olguların %90'nında, parakanseröz dokularda %14.3 oranında COX2 ekspresyonu saptanmış, normal akciğer dokusunda ise hiç ekspresyon izlenmemiştir. Bu çalışmada kadınlarda, 60 yaşından küçüklerde, iyi ve orta derece diferansiye ADK'larda, evre 3 ve 4 olgularda COX2 ekspresyonu yüksek bulunmuş ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Akciğer kanserlerinde yüksek COX2 ekspresyonu ve prognoz arasındaki ilişkiyi araştıran 19 çalışmayı kapsayan bir meta-analitik çalışmada sonuçlar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların 12'sinde COX2 over ekspresyonu ve kötü prognoz arasında bir korelasyon saptanmış, birinde COX2 overekspresyonu ile daha uzun yaşam süresi tespit edilmiş, geriye kalan altısında ise prognoz ve COX2 'overekspresyonu' arasında bir ilişki saptanmamıştır [103]. Tsubochi ve ark.'nın [150] yaptığı çalışmada COX2 ekspresyonunun 65 yaşından küçük olgularda kötü prognoz ile ilişkili olduğu, 65 yaşından büyüklerde ise böyle bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir. Denkert ve ark.'nın [151] over kanserlerinde yaptığı çalışmada 60 yaşından küçüklerde COX2 over ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu, daha yaşlılarda ise önemli olmadığı tespit edilmiştir. Ristimaki ve ark.'nın [152] meme kanserlerinde yaptığı çalışmada ise COX2 ekspresyonunun yaşlı olgularda kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Türkiye'de Turk ve ark.'ı [7] bir çalışmada 73 akciğer kanserli olguda akciğer ADK'larında COX2 ekspresyonunu yüksek bulmuşlar fakat COX2 ekspresyonu ile histolojik tip, hastalığın evresi ve yaşam süresi arasında önemli bir korelasyon saptamamışlardır.

Bu çalışmada COX2 $\leq$ 60 yaşındaki iki olguda (%11.1) zayıf, yedi olguda (%38.9) orta, üç olguda (%16.7) şiddetli boyanma gösterdi. Altı olguda (%33.3) ise boyanma tespit edilmedi. 61 yaş ve üstü 12 olgunun birinde (%8.3) zayıf, beşinde (%41.7) orta, beşinde (%41.7) şiddetli boyanma tespit edildi. Bir olguda (%8.3) ise ekspresyon tespit edilmedi. COX2'nin 60

yaş altı ve 61 yaş üstü olgularda ekspresyonları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.005$).

KHDAK'lar kemoterapi rezistansı, hızlı gelişim göstermeleri ve efektif sistemik tedavisi tam olarak yapılamaması nedeniyle ABD ve tüm dünyada en ölümcül kanser olarak bildirilmektedir [21]. Son dönemde edinilen bilgiler eşliğinde mutant yetişkin kök hücrelerden elde edilmiş kanser kök hücrelerinin oluşturduğu bir tümörögenез modeli oluşturulması önerilmektedir. Kanser kök hücreleri; kendi kendine yenilenme, elde edildikleri tümörün fenotipini yenileme, fenotip olarak değişik hücre popülasyonuna dönüşme, prolifer olma ve kemoterapiye direnç gösterme özellikleri gösterirler. Eğer bu durum insan karsinogenezi için doğruysa akciğer kanserinin agresifliğinden sorumlu olabileceği düşünülebilir. Akciğer kanser kök hücrelerinin varlığı, mevcut tedavilerin terapotik platoya ulaştıktan sonra kanserin ana kitlesini hedef almasına rağmen kanser kök hücrelerini tam olarak öldürememesi nedeniyle kanserin tekrarlamasına bağlı olarak tümörün kalıcı olarak tedavi edilememesini açıklayabilir. Ayrıca rezidüel akciğer kanser kök hücreleri kanser hücrelerine rejenere olup terapi sonrası tümör relapsına neden olurlar. Sonuç olarak mevcut konvansiyonel kemoterapotik ilaçlar akciğer tümörünü küçültürler; ancak etkileri genellikle geçicidir ve hastaların ömründe kayda değer bir uzama yapmazlar [153-156]. Bu nedenle akciğer kanser kök hücrelerini karakterize eden moleküler aberasyonların analizi, bizim tümör biyolojisi ve akciğer tümörögenезi hakkında aklımızdaki soru işaretlerini derinleştirmektedir. En önemlisi bu moleküler değişiklikler yeni tanı sistemleri geliştirilmesi, prognoz ve akciğer kanserinin tedaviye cevabının önceden kestirilmesi ve rekürrens önlenmesinde en iyi seçeneğin değerlendirilmesine olanak sağlayabilirler. Ek olarak kanser kök hücre ilişkili moleküler genetik değişiklikler, kanser kök hücre kökenli tümörlerin eradikasyonunda yeni spesifik ajanlar geliştirilmesi ve sonunda akciğer kanserinin tedavisinde etkili yaklaşımlar geliştirmesine olanak sağlayacaktır.

Aldehit Dehidrogenaz (ALDH), NADP bağımlı bir enzim grubudur. Karboksilik asit özelliklerine göre intraselüler aldehitlerin oksidize olmasından sorumlu sitozolik izoenzimlerdir. ALDH ailesi erken kök hücre diferansiasyonunda retinolün retinoik aside oksidasyonunu sağlarlar [21, 22]. Spesifik metabolik yolları ayrıntılı biçimde ortaya konmuştur. Rat ve insan hematopoetik ve nöral kök hücreleri yüksek ALDH aktivitelerine sahiptir [21, 22]. ALDH ailesinin insan genomunda kabul edilen 19 fonksiyonel gen ve 4 psödo geni bulunmaktadır. ALDH gen ailesinde tanımlanmış birçok allelik varyant bulunmaktadır. ALDH ailesinin sınıf biri (ALDH1) memelilerde baskın olarak bulunan izoformudur [21]. Çalışmalar artmış ALDH1 pozitif hücrelerin kök hücre karakteristiğine sahip olan insan multipl myeloması, AML, beyin, baş ve boyun kanseri, meme kanseri gibi birçok kanserde var olduğunu ve immün yetmezlikli ratlarda tümöral oluşumu başlattıklarını ortaya koymaktadır [21, 22]. Bu nedenle ALDH1 aktivitesi malign ve normal kök hücre popülasyonunda yaygın bir belirteç olarak kullanılabilir [21]. Li ve ark.'ı [25], ALDH1A1'in KHDAK'lı ve normal akciğer parankimindeki ekspresyonlarına baktıkları çalışmada normal akciğer parankiminin %42'sinde ALDH1A1 ile pozitif boyanan basal hücrelerin morfoloji ve lokasyonları üst hava yolundaki kök hücreler ile uyumlu olduğunu bu nedenle basal hücre tabakasının kök hücre içerdiğini söylemişlerdir. Bu çalışmada aynı zamanda ALDH1A1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı ve geç tümör evresi arasında ilişki olduğunu, ALDH1A1 pozitif tümör hücrelerinin, artmış metastatik potansiyelli kanser kök hücrelerinin bir alt kümesini gösterdiğini, bu nadir hücre popülasyonun relaps zamanı ve hastalıksız sağkalım süresi gibi klinik gidişatı belirleyen faktörlere etki ettiği saptanmıştır. Bu bulgular ALDH1A1'in hastalığın başlangıcında, relapsında ve progresyonunda önemli bir görevi olduğunu desteklemekle birlikte ALDH1A1'in KHDAK'nın prognozunu ve uzun dönem klinik gidişatını önceden belirlemede bir belirteç görevi görebileceğini düşündürmektedir. Başka bir çalışmada [21]. Aldeflour assay ve fluorescence-activated hücre belirleme analizi (FACS) ile kanserli insan

akciğer hücre dizisinde ALDH1 pozitif hücreleri izole edildikten sonra; ALDH1 pozitif kanser hücrelerinin kendi kendine yenilenebilme, diferansiasyon, multi drug rezistans kapasitesi, kök hücre belirteçleri eksprese etmek, in vivo tümör oluşumu başlatmak ve heterojen kanser kök hücre popülasyonları olmak gibi önemli kanser kök hücre özellikleri sergiledikleri saptanmıştır.

Li ve ark.'nın [25] yaptığı çalışmada sigara içenlerde içmeyenlere göre ALDH1A1 ekspresyonunu yüksek bulmuşlardır. Bununla birlikte, Sullivan ve ark.'nın [157] yaptığı çalışmada ise sigara içiciliği ile ALDH1A1 ekspresyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır. Günümüzde elde edilen bulgulara göre sigaraya maruz kalanlarda aldehidik karsinogenleri arttıran ALDH izoenzimlerinin yüksek ekspresyonunun sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir [25]. Bir başka çalışmada da [158] 12 çeşit, insan akciğer hücre dizisinde ALDH ekspresyon düzeyi gösterilmiştir. Özellikle ALDH1A1 ve ALDH3A1'in sitozolik formları insan KHDAK hücre dizisinde yüksek düzeyde eksprese edilmiş olarak bulunmuştur. Aynı zamanda bu ekspresyon düzeylerinin sırasıyla normal, atipik pnömosit, karsinoma in situ ve ADK'da giderek arttığı, benzer şekilde bu çalışmada sigara içen insanların normal pnömositlerinde de bu enzimin ekspresyon düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir; ancak artmış ALDH1 aktivitesinin sigara içilmesi ile arttığı ve akciğer hücrelerinin malign transformasyonuna neden olabileceği iddia edilmekle birlikte, ALDH1'in kök hücre ilişkili fonksiyonu ve klinik önemi akciğer kanserinde henüz tam olarak araştırılmamıştır [21]. Başka bir çalışmada da [155] ADK, YHK ve KHAK'lı olgularda, KHK alanlarında ve normal akciğer parankiminde ALDH1A1 ve ALDH3A1 ekspresyonu zayıf, ADK'lı ve YHK'lı alanlarda ise yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada ALDH1A1 ile normal pnömositlerde düşük ekspresyon görülürken, atipik pnömositlerden invaziv YHK ve ADK alanlarına doğru artarak güçlü ekspresyon gösterdiği, sigara içenlerin pnömositlerinde içmeyenlere göre daha yüksek ALDH3A1 ekspresyonu saptanmıştır. İki yüz yedi ADK, 43

YHK, 11 BHK'dan oluşan toplam 268 cerrahi rezeksiyon spesmeninin incelendiği başka bir çalışmada [159], non kanseröz bronşiyal, bronşiyolar ve alveolar epitel hücrelerinde güçlü sitoplazmik ALDH1A1 ekspresyonu tespit edilmiş, KHDAK'ların alt tiplerinde farklı ALDH1A1 ekspresyonu dikkati çekmiştir. Adenokanser ve BHK'da YHK'lara göre daha düşük ekspresyon görülürken kötü diferansiye olanlarda da iyi ve orta diferansiye olanlara göre daha düşük ekspresyon görülmüştür. ADK'lı olgularda solid ve papiller alt tiplerde ALDH1A1 ekspresyonu düşük bulunmuştur.

Çalışmada ALDH1 ile farklı tümör tiplerindeki ekspresyonlara bakıldığında 13 ADK olgusunun altısında, 13 YHK olgusunun beşinde boyanma saptanırken bu iki grup dışındaki dört olguda boyanma izlenmedi. İstatistiksel olarak da ALDH1'in tümör tiplerine göre ekspresyonunda anlamlı farklılık elde edilemedi. Literatür ile uyumlu olarak özellikle ADK ve YHK olgularında ekspresyon görülmesi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bu sonuç ADK ve YHK'larda ALDH1 geni aktivitesinde farklılık olabileceğini düşündürdü.

ALDH1 ekspresyonunun prognostik parametreler üzerindeki anlamlılığı konusunda değişik çalışmalarda değişik bulgular elde edilmiştir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar tümör evresinin hastalığın kötü gidişatını gösteren en iyi belirteç olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte başka birkaç çalışmada intratümöral vasküler invazyonun kötü prognostik bir belirteç olduğunu göstermektedir. Klinik uygulamada ise kötü prognozu belirlemede her iki belirteç birlikte kullanılmaktadır [21, 160]. İkiyüz beş olgunun incelendiği bir çalışmada olguların 121'i ADK, 84'ü YHK tanısı almış. Olguların 144'ü evre 1a iken 64'ü evre 1b olup, bu olguların 141'inde (%68.7) ALDH1A1 ekspresyonu yüksek bulunmuştur. ALDH1A özellikle YHK'da ve evre 1b'li olgularda güçlü ekspresyon göstermiştir. Ayrıca ALDH1A1 ekspresyonunun ADK'un asiner tipinin baskın olduğu olgularda kötü sağ kalımı gösterirken, diğer alt tiplerle önemli bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan

istatistiksel analiz sonucunda ALDH1A1 ekspresyonunun KHDAK'larında hastalıksız sağ kalım ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [160]. Başka bir çalışmada klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırıldığında ALDH1A1 ekspresyonu ve olgunun yaşı, cinsiyeti, T faktör, N faktör, hastalığın evresi ve onkogen (EGFR, KRAS) mutasyonları arasında önemli bir ilişki bulunmamıştır [159]. Bir diğer çalışmada ise 303 akciğer kanser dokusunda ALDH1 ekspresyonunu değerlendirildiğinde, yüksek ALDH1 protein düzeylerinin tümör evre ve derecesiyle doğru, hasta sağ kalımı ile ters orantılı olacak şekilde arttığı bulunmuştur [21].

Çalışmada ALDH ekspresyonu ile yaş ve sağkalım arasında yapılan analizde 60 yaş altı ve 61 yaş üstü olgularda ALDH1 ekspresyonları arasında anlamlı bir farklılık saptanamadı. Bir diğer prognostik parametre olan tümör çapı kriter alındığında tümör çapı 0-5 cm arasında olan 18 olgunun sekizinde (%44,4) tümör çapı 5.1 - 7 cm arasında değişen 10 olgunun üçünde (%30), tümör çapı ≥ 7.1 cm olan 2 olgunun ise hiçbirinde ekspresyon tespit edilmedi. ALDH1'in tümör çapları arasındaki ekspresyonları kıyaslandığında ALDH1 ekspresyonu ile tümör çapı arasında bir ilişki saptanamadı. Prognostik parametrelerden patolojik tümör evrelerine göre değerlendirme yapıldığında ALDH1 ile erken evredeki (I-II) 23 olgunun sekizinde (%34.8) ileri evredeki (III-IV) yedi olgunun üçünde (%42,85) ekspresyon görüldü. Bu sonuçlarla ALDH1 erken ve geç evreli olgular arasında anlamlı ekspresyon farklılığı göstermedi.

Çalışmaya aldığımız 30 olgudan 20'sinde değişik doku ve organlarda klinik olarak metastaz bulunmaktaydı. ALDH1 ekspresyonunun metastatik potansiyel açısından da değerlendirildiği çalışmada metastaz olan 20 olgunun dokuzunda ALDH1 ekspresyonu izlenirken 11'inde ekspresyon saptanamadı. Bu sonuçlara göre ALDH1'in metastaz yapan olgularda metastatik potansiyel bakımından belirleyici bir belirteç olmadığı görüldü. Ayrıca metastaz yapan ve yapmayan olgular kıyaslandığında da ALDH1 ekspresyonu yönünden anlamlı bir farklılık saptanamadı.

Olgunun yaşı, tümör çapı, tümörün patolojik evresi ve metastaz potansiyeli gibi prognostik parametrelere göre yapılan bu değerlendirmede bu parametreler ile ALDH1 ekspresyonu yönünden bir ilişki bulunamaması literatür verileri ile karşılaştırıldığında bazı veriler ile uyumlu bazı çalışmaların verileri ile de uyumsuz olduğu görüldü.

Nörotropinler (NT) bir polipeptid büyüme faktörü ailesidir. Bu aile içinde sinir büyüme faktörü NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5 ve NT-6 yer alır. Bu moleküller farklı bağlanma yeteneklerine sahip olan, 75-kD ağırlığında düşük afiniteli glikoprotein reseptör (p75) ve 140-145 kD ağırlığında yüksek afiniteli glikoprotein reseptörden oluşan tirozin-spesifik protein kinaz (Trk) aktivitesine duyarlı iki tip hücre yüzey proteini reseptöre bağlanırlar. NT'lerin santral ve periferik sinir sisteminde gelişen nöronların diferansiyasyon ve sürvileri üzerindeki etkileri ve fizyolojik rolü açıkça ortaya konmuştur. NT'ler ayrıca her üç germ takakasından köken alan dokular üzerinde de diferansiyasyon ve proliferasyonu uyarırlar [161].

NGF reseptörleri Tirozin Kinaz(TrK) ailesi ve p75 olmak üzere 2 sınıfa ayrılır. TrK yüksek affiniteli bir NGF reseptörü iken P75 düşük affiniteli, nörotropin reseptörüdür. Tümör nekroz faktör ailesinin bir üyesi olarak kabul edilir [30]. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF α) tümör oluşumunun her basamağında rol oynar ve etkisini iki ayrı reseptöre bağlanarak oluşturduğu kompleksler üzerinden gösterir. TNFR1/p55 kompleksi p55 reseptörüne bağlanması ile oluşur ve hücrede kaskad sistemi ve apoptozu uyarır. TNFR2/p75 kompleksi ise p75 reseptörüne bağlanması ile oluşur ve bu bağlanma hücrede proliferasyonu uyaran sinyaller zincirini başlatır uyarır. Bu sinyaller zincirinin bir kısmı tümör oluşumlarında ve endotel hücreleri üzerinde gösterilmiştir [162].

P75 en az iki farklı mekanizmayla etki etmektedir. Birinci mekanizma, hücre motilitesi veya invazyonu üzerine, ikinci mekanizma ise hücre döngüsü progresyonu üzerine etkisi ile işlemektedir. Pulmoner kolonizasyonda kaudal ven enjeksiyonu sonrası, hücre motilite ve invazyonunda azalma tespit edilmiştir. Birçok farklı hücre tipinde ise

hücre döngüsünde hücrelerin S fazına daha hızlı geçişinde rol oynadığı bildirilmiştir [31, 32].

NT'lerin nörojenik ve ektodermal kökenli maligniteler yanı sıra tiroid medüller karsinom, prostat karsinomu ve meme karsinomları ile akciğerin KHAK ve KHDAK'larında rol oynadığını gösteren çalışmalar vardır. Cadiues ve ark.'nın [163] yaptıkları çalışmada p75'in fare meme kanser hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiği bildirilmiştir. Öyle ki bu vakaların 3 tanesinde akciğer metastazı mevcuttur. Yüksek ve düşük afiniteli NGF reseptörlerinin, solid over kanseri hücreleri ve malign effüzyondaki ekspresyonları değerlendirildiği bir çalışmada, yüksek afiniteli NGF reseptör tirozin kinase A(TrK-A) ve düşük afiniteli NGF reseptörü p75 ekspresyonları solid tümör dokusundan benzer oranlarda eksprese edilirken, p75'in malign effüzyonda daha yaygın eksprese edildiği saptandı [164]. Benzer şekilde pankreas kanseri hücre hattında yapılan bir başka çalışmada aynı iki NGF reseptörünün ekspresyon düzeylerine bakılmış ve p75 TrK-A ekspresyon düzeyleri yüksek bulunmuştur. Pankreas kanseri hücre gelişiminde, NGF reseptör ekspresyonu düzeylerinin ve p75 ile TrK-A ekspresyon dengesinin önemli olduğu vurgulanmıştır [165].

Nörotropinlerin ve ilişkili düşük veya yüksek afiniteli reseptörlerin ekspresyonları akciğer hücre dizilerinde ve histolojik olarak tanı almış akciğer tümörlerinde çalışılmıştır. Ancak nörotropinlerin ve reseptörlerinin akciğer tümörlerindeki rolü ile ilişkili çalışmalar oldukça sınırlı kalmıştır. Nörotropinler ve nörotropin reseptör proteinlerinin alt solunum sistemi tümörlerinde tespiti, nörotropinlerin insan akciğer kanseri gelişim ve diferansiasyonu kontrol ettikleri veya tümör davranışını etkilediğini düşündürmektedir [166].

Trk reseptörlerinin çoğu insan akciğer tümörlerinde ekspresyonu gösterilmiş olmasına rağmen p75 nörotropin reseptörü ile ilgili bulgular elde edilememiştir. ADK ve YHK olgularında özellikle yüksek afiniteli TrkA reseptör ekspresyonu, KHAK olgularında ise özellikle TrkB

ekspresyonları gösterilmiştir. Öte yandan NGF'nin BAK ve YHK'larda BNDF'nin ise KHAK'larında ekspresyonu saptanmıştır. Ayrıca BAK'ların 1/3 ünde hem NGF hem de TrkA ekspresyonu bildirilmiştir [167]. Nöroendokrin bir tümör olan KHAK'nın, NGF'nin antiproliferatif etkisine karşı hassas olduğu, Missale ve ark.'larının [168] KHAK hücre hattında izisinde yapmış oldukları çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmanın verilerine göre KHAK hücrelerinin NGF p75 reseptör proteinlerini eksprese ettiği gösterilmiştir. NGF KHAK hücrelerinin proliferasyon oranlarını in vitro invaziv potansiyelini ve in vivo tümör gelişimini inhibe etmektedir.

Ricci ve ark.'ı yaptıkları çalışmada KHDAK'larda TrkA, BNDF NT-3 ve NGF/ekspresyonları göstermişler; ancak p75 ile KHDAK'ların hiç birinde boyanma izlememişlerdir. Bu nedenle de malign dönüşümün p75'den bağımsız olabileceğini söylemişlerdir [169].

Çalışmada p75'e ait kısıtlı literatür bulgularından farklı olarak YHK'larda diğer tümörlerle kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede p75 ekspresyonu elde ettik. Bu bulgu p75'in YHK tanısında anlamlı bir belirteç olabileceğini düşündürdü. Ancak çalışmamızdaki diğer prognostik parametreler olan yaş ve sürvi, tümör çapı, tümör evresi, metastaz gibi parametreler ile p75 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki elde edilemedi.

Sonuç olarak, KHDAK'larında ALDH1, COX2 ve p75 hem kök hücrelere kadar uzanan patogeneze hem de tümör oluşumu, metastatik ve invazyon potansiyeli bakımından önemli olduğu düşünülen belirteçlerdir. Çalışmamızda bu bakımdan KHDAK'larında bu belirteçlerle tümör tipine ve prognostik parametreler arasında belirgin bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte bazı literatür verilerinden farklı olarak P75 ile KHDAK'ları ve özellikle YHK arasında bir ilişki olduğu sonucuna varıldı. Ancak bu bulguların daha geniş serilerde daha farklı parametreler de eklenerek çalışılması gereklidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Bu çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına 01.01.2007 - 15.03.2013 tarihleri arasında akciğer wedge rezeksiyon, lobektomi veya pnömonektomi yapılmış, Onkoloji Anabilim Dalı tarafından tedavisi planlanan ve takip edilen 30 olgu alındı.
- 2- Olgulara ait seçilmiş parafin bloklardan 3µm kalınlığında kesitler alındı. İHK'sal boyamada avidin-biyotin peroksidaz yöntemi ile SOX2, COX2, ALDH1 ve P75 uygulandı.
- 3- Çalışmaya alınan 30 olgunun 5'i kadın (%16.7), 25'i erkek (%83.3) olgu idi.
Olguların yaşları 45-81 arasında değişmekte olup yaş ortalaması ise 59.97 ± 8.418 olarak bulundu.
- 4- Çalışmaya alınan olguların 18'i (%60) ≤ 60 yaş, 12'si (%40) ≥ 61 yaşında idi.
- 5- Çalışmaya alınan 30 olgunun, 13'ü YHK, 13'ü ADK, dördü (diğer) biri büyük hücreli karsinom, biri adenoskuamöz karsinom, biri adenokarsinom+büyük hücreli nöroendokrin karsinom(mikst tip), biri yassı hücreli karsinom + küçük hücreli karsinom (mikst tip) tanısı almıştı.
- 6- Çalışmaya alınan 30 olguda en küçük tümör çapı 1.2 cm en büyük tümör çapı 8 cm idi. Ortalama tümör çapı 4.58 cm. idi. Tümör çapı ≤ 5 cm olan 18 olgu (%60), 5.1- 7 cm arasında olan 10 olgu (%33.3), ≥ 7.1 cm olan 2 olgu (% 6.7) bulunmaktaydı.
- 7- Çalışmaya alınan 30 olgunun patolojik evrelerine bakıldığında 7'si evre 2a (%23.3), 7'si evre 2b (%23.3), 5'i evre 1a (%16.7), 5'i evre 4b (16.7), 1'i evre 3a (%10), 1'i evre 4a (%10) idi. Genel evreleme kriterlerine göre bu olguların 19'u (%63.3) erken evre, 11'i (%36.7) ileri evre idi.
- 8- Çalışmadaki 30 olgunun 17 tanesinde (%56.7) tek, 3 tanesinde (%10) multipl organ metastazları tespit edildi. On olguda (%33.3) ise metastaz yoktu. On üç YHK olgusunun 9'unda (%69.2) (7 lenf nodu, 1

karaciğer, 1 karşı akciğer) 13 ADK olgusunun 7'sinde (%53.84) (5 lenf nodu, 2 beyin+lenf nodu) metastaz tespit edildi. Diğer KHDAK grubundaki olgularda ise adenoskuamöz karsinomda ve adenokarsinom + büyük hücreli nöroendokrin karsinomda beyin, büyük hücreli karsinomda lenf nodu ve YHK + KHK'da lenf nodu metastazı bulunmaktaydı.

- 9- Çalışmaya alınan olguların yaşam süreleri 4 ay – 70 ay arasında değişmekte idi. Kadın olguların yaşam süreleri 26 ay - 70 ay arasında, erkek olguların yaşam süreleri 4ay - 66ay arasında değişiyordu. Olguların 10 tanesi (%40) ex olmuşken, diğerleri (%60) halen yaşamaktaydı. Olgularda 2 yıl ve 5 yıllık yaşam süreleri ayrı ayrı değerlendirildi.
- 10-Yaşa göre antikor ekspresyonları değerlendirildiğinde yaş ile COX2 arasında pozitif yönlü ($r = +0.21$), ALDH1 arasında pozitif yönlü ($r = +0.08$), P75 ile negatif yönlü ($r = - 0.10$) ilişki katsayıları bulundu. Bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak anlamsız bulundu
- 11-Histolojik tiplere göre P75, ALDH1 ve COX2 ekspresyonları değerlendirilerek gruplara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında P75 ile YHK'larda, ADK ve diğer tiplere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir ekspresyon saptandı ($p < 0.05$). COX2 ve ALDH1 ile ise histolojik tipler arasında anlamlı bir ekspresyon farkı saptanmadı ($p > 0.005$)
- 12-Tümör çaplarına göre COX2, ALDH1 ve P75 ekspresyonları değerlendirildiğinde tümör çapı ile ekspresyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı
- 13-Tümör evrelerine göre COX2, ALDH1 ve P75 ekspresyonları değerlendirildiğinde aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulundu.
- 14-Tümör metastazlarına göre değerlendirildiğinde COX2, ALDH1 ve P75'in metastaz yapan primer tümör alanlarındaki ekspresyonları metastaz yapma potansiyelleri bakımından istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.005$)
- 15-2 ve 5 yıllık yaşam süreleri (sürvi) ile COX2 ve ALDH1 arasında pozitif yönlü (sırasıyla $r = + 0.18$ ve $r = +0.24$), P75 ile ise negatif yönlü ($r = -$

0.13) ilişki katsayıları saptandı. Ancak bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsiz olarak değerlendirildi.

16-≤60 ve >61yaş kriterlerine göre olgular ile her üç antikora ait ekspresyonlar değerlendirildiğinde her antikor için bu iki yaş kriteri bakımından ekspresyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Her bir antikor ile prognostik parametreler teker teker değerlendirildiğinde;

17-COX2 ekspresyonu ile yaş, tümör tipi, tümör çapı, patolojik evre, yaşam süresi ve metastaz durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı

18-ALDH1 ekspresyonu ile yaş, tümör tipi, tümör çapı, patolojik evre, yaşam süresi ve metastaz durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı

19-P75 ekspresyonu ile yaş, tümör çapı, patolojik evre, yaşam süresi ve metastaz durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

20-P75'in diğer tümör tipleri ile karşılaştırıldığında göre YHK olgularında anlamlı olarak fazla eksprese edildiği saptandı ($p<0.005$)

21-Sonuç olarak, KHDAK'larında ALDH1, COX2 ve P75 hem kök hücrelere kadar uzanan patogeneze hem de tümör oluşumu, metastatik ve invazyon potansiyeli bakımından önemli olduğu düşünülen belirteçlerdir. Çalışmamızda bu bakımdan KHDAK'larında bu belirteçlerle tümör tipine ve prognostik parametreler arasında belirgin bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte bazı literatür verilerinden farklı olarak P75 ile KHDAK'ları ve özellikle YHK arasında bir ilişki olduğu sonucuna varıldı. Ancak bu bulguların daha geniş serilerde daha farklı parametreler de eklenerek çalışılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Balta Berrin Zinnet; Üre Öznur Sarı; Erturan Serdar; Aydın Günay; İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Prognostik Faktörler; Medical Bulletin of Haseki / Haseki Tıp Bulteni. Jun, Vol. 51 Issue 2, p56-60. 5p, 2013
2. Ulusal akciğer kanseri kongresi, Kapodokya- Nevşehir. Kongre kitabı, Serpil Dizbay Sak, Akciğer Kanserinde Patolojik Sınıflamada Yenilikler s.42-45. Mart 2013
3. Yaren Arzu, Öztop İlhan; küçük hücreli dışı akciğer kanserinde prognostik faktörler; Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007,27
4. İnal Ali, Karakuş Abdullah, Ali Kaplan M., Küçüköner Mehmet, Uraççı Zuhut, Yıldırım Mehmet Serdar, Isıkdoğan Abdurrahman; Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Prognostik Faktörler; Selçuk Tıp Derg;29(1):5-8, 2013
5. Guo X¹, Chen Y, Xu Z, Xu Z, Qian Y, Yu X; Prognostic significance of VEGF-C expression in correlation with COX-2, lymphatic microvessel density, and clinicopathologic characteristics in human non-small cell lung cancer; Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). Mar;41(3):217-22, 2009
6. Sakkaraiappan Ramalingam, Chandra P. Belani Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Lung Cancer; Clinical Lung Cancer, Volume 5, Issue 4, January, Pages 245-253, 2004
7. Turk H Mehmet, Camci Celalettin, Sevinc, Alper, Bukyukberber Suleyman, Sari Ibrahim, Adli Mustafa; Cyclooxygenase-2 Expression is not a Marker of Poor Survival in Lung Cancer; Asian Pacific J Cancer Prev, 13, 315-318
8. Li Feng, Liu Yongmei, Chen Huijiao, Liao Dianying, Shen Yali, Xu Feng, Wang Jin; EGFR and COX-2 protein expression in non-small cell

lung cancer and the correlation with clinical features; Li et al. J Exper & Clin Cancer Res;30:27, 2011

9. Edelman MJ, Hodgson L, Wang X, Christenson R, Jewell S, Vokes E, Kratzke R; Serum vascular endothelial growth factor and COX-2/5-LOX inhibition in advanced non-small cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B 150304; J Thorac Oncol. Nov;6(11):1902-6. 2011

10. Shepherd FA. Screening, diagnosis, and staging of lung cancer. Curr Opin Oncol; 5: 310-22. 1993

11. Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K, et al. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials. J Thoracic Oncol;2: 402-7. 2007

12. Spigel DR, Greco FA. Chemotherapy in metastatic and locally advanced non-small cell lung cancer. Semin Surg Oncol; 21:98-110. 2003

13. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. Eur Respir J;7: 1350-64, 1994

14. Feld R, Borges M, Giner V, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. Lung Cancer;11 (suppl): p19-23, 1994

15. Brundage MD, Davies D. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. A decade of progress. Chest;122: 1037-57, 2002

16. Smit EF, Groen HJ, Splinter TA, et al. New prognostic factors in resectable non-small cell lung cancer. Thorax;51: 638-46, 1996

17. Mountain CF. New prognostic factors in lung cancer: biologic prophets of cancer cell aggression. Chest; 108:246-54, 1995

18. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. Hematol Oncol Clin N Am;18: 187- 201, 2004

19. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest*;122:1037-57, 2002
20. Koch A, Bergman B, Holmberg E, Sederholm C, Ek L, Kosieradzki J, Lamberg K, Thaning L, Ydreborg SO, Sörenson S; Effect of celecoxib on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: a double blind randomised clinical phase III trial (CYCLUS study) by the Swedish Lung Cancer Study Group. *Eur J Cancer*. Jul; 47(10):1546-55, 2011
21. Jiang Feng, Qiu Qi, Khanna Abha, et al; Aldehyde Dehydrogenase 1 Is a Tumor Stem Cell-Associated; *Mol Cancer Res*;7:330-338, 2009
22. Ucar D, Cogle CR, Zucali JR, Ostmark B, Scott EW, Zori R, Gray BA, Moreb JS. Aldehyde dehydrogenase activity as a functional marker for lung cancer. *Chem Biol Interact*. Mar 16;178(1-3):48-55, 2009
23. Muzio G, Maggiora M, Paiuzzi E, Oraldi M, Canuto RA. Aldehyde dehydrogenases and cell proliferation. *Free Radic Biol Med* Feb 15;52(4):735-46, 2012
24. Moreb JS, Baker HV, Chang LJ, Amaya M, Lopez MC, Ostmark B, Chou W. ALDH isozymes downregulation affects cell growth, cell motility and gene expression in lung cancer cells. *Mol Cancer*. Nov 24;7:87, 2008
25. Moreb JS, Baker HV, Chang LJ, Amaya M, Lopez MC, Ostmark B, Chou W. ALDH isozymes downregulation affects cell growth, cell motility and gene expression in lung cancer cells. *Mol Cancer*. 2008 Nov 24;7:87, 2012
26. Li X, Wang J, Xu Z, Ahmad A, Li E, Wang Y, Qin S, Wang Q.; Expression of sox2 and oct4 and their clinical significance in human non-small-cell lung cancer. *Int J Mol Sci*. 2012;13(6):7663-75.
27. Velcheti V, Schalper K, Yao X, Cheng H, Kocoglu M, Dhodapkar K, Deng Y, Gettinger S, Rimm DL. High SOX2 levels predict better outcome in non-small cell lung carcinomas. *PLoS One*. Apr; 19;8(4):e61427, 2013

28. Wilbertz T, Wagner P, Petersen K, Stiedl AC, Scheble VJ, et al. SOX2 gene amplification and protein overexpression are associated with better outcome in squamous cell lung cancer. *Mod Pathol*; 24: 944–953, 2011
29. Sholl LM, Barletta JA, Yeap BY, Chirieac LR, Hornick JL Sox2 protein expression is an independent poor prognostic indicator in stage I lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*; 34: 1193–1198, 2010
30. Chao MV, The p75 neurotrophin receptor. *J Neurobiology*; 25(11):1373-85. 1994
31. Michl P, Ramjaun AR, Pardo OE, Warne PH, Wagner M, Poulsom R, D'Arrigo C, Ryder K, Menke A, Gress T, Downward J. CUTL is a target of TGF (beta) signaling that enhances cancer cell motility and invasiveness. *CancerCell*. Jun; 7(6):521-32, 2005
32. Sansregret L, Goulet B, Harada R, Wilson B, Leduy L, Bertoglio J, Nepveu A. The p110 isoform of the CDP/Cux transcription factor accelerates entry into S phase. *Mol Cell Biol*. Mar; 26(6):2441-55, 2006
33. Sadler T.W, Langman Medical Embryology, 11th. ed. Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health USA, 13: 201-206, 2010
34. Petorak İ., Medikal Embriyoloji, solunum organları, İstanbul, s190-194, 1986
35. Mills SE. Histology for Pathologist, 4th. ed. Chapter: Lungs, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 505-541, 2012
36. Çimen M, Sistemik Anatomi Ders Kitabı, 3. Baskı, Cumhuriyet Üni. Yayın, 5: 110-117, 2011
37. Aydın Süleyman. İnsan Anatomisi ve Fizyolojisi. 5.baskı. Bölüm 9. ders kitabı. Solunum Sistemi. s177-197, 2006
38. Sinnatamby CS. Last's Anatomy; Regional and Applied. 11th ed. New York: Churchill Livingstone:219-224p. 2006

39. Sinnatamby CS. Last's Anatomy; Regional and Applied. 11th ed. New York: Churchill Livingstone: 219-224p, 2006
40. Johnson D, Shah P. Thorax. In: Standring S, editor. Gray's anatomy, 39th ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone: 951-1079p, 2005
41. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997;111:1718-23.42. Junqueira Carlos J. Carneiro Jose, Kelly O. Robert, Basic Histology, 8th. ed. McGraw-Hill Professional England, 17: 331-344p, 1995
42. Junqueira Carlos J. Carneiro Jose, Kelly O. Robert, Basic Histology, 8th. ed. McGraw-Hill Professional England, 17: 331-344, 1995
43. Travis William D, Brambilla Elizabeth, Hermelink-Müller Konrad H, Harris Curtis C, World Health Organization Classification of Tumors of the Lung , Plevra, Thymus and Heart, Chapter 1; Tumors of the Lung, IARCH pres, Lyon, 9-122p, 2004
44. Tas Faruk, Çıftıcı Rumeysa, Kılıc Leyla and Karabulut Senem; Age is a Prognostic Factor Affecting Survival in Lung Cancer Patients; Oncology Letters 6: 1507-1513, 2013
45. Hakki Hakan Yılmaz, Nuray Yazıhan, Dilara Tunca, Arzu Sevinc, Emire Özen Olcayto, Nejat Özgül ve Murat Tuncer, Cancer Trends and Incidence and Mortality Patterns in Turkey; Jpn J Clin Oncol;41(1)10–16p. 2011
46. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease, 8th ed. Chapter 15: the lung, Aliya N. Husain, Vinay Kumar, Philadelphia, 677-739p, 2010
47. Horio Y, Takahashi T, Kuroishi T, et al: Prognostic significance of p53 mutations and 3p deletions in primary resected non-small cell lung cancer. Cancer Res 53: 1-4p, 1993.

48. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, et al: Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 25: 5570-5577, 2007.
49. Bryan Corrin, *Pathology of the Lungs. Chapter 13: tumours*, 455-607p, 2000
50. T.C. Sağlık Bakanlığı. Kanser istatistikleri. Erisim: www.saglik.gov.tr.
51. Turkish Cancer Statistics Database. Department of Cancer Turkish Ministry of Health. 2009.
52. Graham W. Warren, MD, PhD, and K. Michael Cummings, PhD; *Tobacco and Lung Cancer: Risks, Trends, and Outcomes in Patients with Cancer*; *Am Soc Clin Oncol Educ Book*: 359-64p. 2013
53. Benan Müsellim, *Türkiyede sık karşılaşılan hastalıklar II; Sempozyum Dizisi*, no:58 I kısıım; s.113-118. 2007
54. Involuntary smoking In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 83, Tobacco smoke and involuntary smoking*. Lyon, France: IARC. 1191-1413. 2004
55. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP. Lung cancer in young patients: analysis of a Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol*;16: 651-7p. 1998
56. Tsai CM, Perng RP, Huang WL. Lung cancer in young Chinese. *Cancer Detect Prev*;11: 235-8p. 1988
57. IARC X-radiation and y-radiation. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 75, Ionizing radiation, Part 1: x- and gamma (y)-radiation and neutrons*. Lyon, France: IARC, 121-362p. 2000
58. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 78, Ionizing radiation, Part 2: some internally deposited radionuclides*. Lyon, France: IARC, 2001

59. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 2, Carotenoids. Lyon, France: IARC, 1998.
60. Müsellim Benan, Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No:58, Kasım; s.113-118. 2007
61. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 8, Fruits and vegetables. Lyon, France: IARC, 2003.
62. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 9, Cruciferous vegetables, isothiocyanates and indoles. Lyon, France: IARC, 2004
63. Engels EA, Shen M, Chapman RS, et al. Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China. *Int J Cancer*; 124:1183-1187. 2009
64. Chen YC, Chen JH, Richard K, et al. Lung adenocarcinoma and human papillomavirus infection. *Cancer*; 101:1428-1436. 2004
65. Rezazadeh A, Laber DA, Ghim SJ, et al. The role of human papilloma virus in lung cancer: a review of the evidence. *Am J Med Sci*; 338: 64-67. 2009
66. Bouchet L, Valmary S, Dahan M, et al. Detection of oncogenic virus genomes and gene products in lung carcinoma. *Br J Cancer*; 92: 743-746. 2005
67. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*; 32: 605-644. 2011
68. Köktürk N, Kırışoğlu CE, Öztürk C. Akciğer kanseri moleküler biyolojisi. *Solunum*; 5: 127–138. 2003
69. Spitz MR, Wu X, Wilkinson A, ve diğerleri Cancer of the Lung. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editörler, *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press 638-658. (2006).

70. Hussain SP, Harris CC. Molecular epidemiology and carcinogenesis: endogenous and exogeneous carcinogens. *Mutation Res*; 311–322. 2000
71. Fong KM, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implication. *Clinics In Chest Medicine*,; 23: 83–101. 2002
72. Siegfried SM. Biology and chemoprevention of lung cancer. *Chest*,; 113(Suppl): 40S-45S. 1999
73. Fong KW, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Cardiovascular Surg*,; 118: 1136–1152. 1999
74. Jacobson DR. Ras mutations in lung cancer. In: Brambilla C, Brambilla E, . *Lung tumors fundamental biology and clinical management*. New York, Marcel Dekker Inc.,; 139–156. 1999
75. Lindeman et al. Lung Cancer Molecular Testing Guidelines.,; 137; 828-858. 2013
76. Mabry M. Activating oncogenes in lung cancer. In: Kane MA, Bunn PA, Eds. *Biology of lung cancer*. New York, Marcel Dekker Inc.: 391–412. 1998
77. Hastürk S. Akciğer kanserinin moleküler biyolojisi. Hastürk S, Yüksel M. Ed. *Akciğer Kanseri*. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 1–27. 2000
78. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes; Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition *CHEST*, 132:149–160, 2007.
79. Prof. dr. Günseli Kılınç, Akciğer Kanserinde Klinik Tanı, İ.Ü. Cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri, Türkiye’de sık karşılaşılan hastalıklar 2, Sempozyum dizisi no:58, Kasım; s. 125-128. 2007
80. Rivera MP, Mehta AC, Initial Diagnosis of Lung Cancer, Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical

Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition CHEST 132:131–148, 2007.

81. Akciğer kanseri tanı-tedavi-takip konsensusu. Antakya-hatay. Antakya konsensus raporu. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri s1-115. 2010

82. leslie O.Kevin, Wick R. Mark; Practical Pulmoner Pathology a Diagnostic Approach; 2.ed, chapter 16, Non- Neuroendocrin Carcinomas (Excluding “Sarcomatoid” Carcinoma) and salivary Gland Analog Carcinomas in the Lung; Mark R. Wick, Timothy c. Allen, Kevin O. Leslie, Mark H. Stoler; Saunders Elsevier, Philadelphia, 551-597p. 2011

83. Yılmaz Bayhan Dilek, Özlük Yasemin, Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomlarında Patoloji, Journal of Clinical and Analytical Medicine <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-355.pdf>

84. Türk Patoloji Derneği Akciğer Patoloji kursu. İstanbul. Kurs ve Bildiri Kitabı, s.3-41. 2010

85. Motoi N, Szoke J, RielyG, et al. Lung Adenocarcinoma: Modification of the 2004 WHO Mixed Subtype to Include the Major Histologic Subtype Suggests Correlations Between Papillary and Micropapillary Adenocarcinoma Subtypes, EGFR Mutations and Gene Expression Analysis. Am J Surg Pathol; 32(6): 811-827. 2008

86. Kerr KM. Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting. Histopathology; 54(1):12-27, 2009

87. Yaran Pınar, Yazıcı Ülkü, Taştepe A. İrfan, Karsinoid Tümörler, J of Clin. Anal. Med. DOI: 104328/JCAM.499

88. Bini A, Brandolini J, Cassanelli N, Davoli F, Dolci G, Sellitri F, Stella F. Typical and atypical pulmonary carcinoids: our institutional experience. Interact Cardiovasc Thorac Surg;7: 415-8. 2008

89. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. Cancer; 113:5-21. 2008

90. Rea F, Rizzardi G, Zuin A, Marulli G, Nicotra S, Bulf R, Schiavon M, Sartori F. Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors: single institution experience with 252 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*; 31: 186p. 2007
91. Christensen ED, Harvald T, Jendresen M, Aggestrup S, Petterson G. The impact of delayed diagnosis of lung cancer on the stage at the time of operation. *Eur J Cardiothorac Surg*; 12: 880-4p. 1997
92. Janssen-Heijnen MLG, Galla G, Forman D et al and the Eurocare Working Group. Variation in survival of patients with lung cancer in Europe, 1985-1989. *Eur J Cancer*; 34: 2191-6p. 1998
93. Rosai J. Rosai and Ackerman Surgical Pathology, 10th ed. Chapter 7: respiratuar Tract- Lung and Pleura. Mosby Elsevier, Edinburgh, 366-385, 2011
94. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol*;9: 1618-26. 1991
95. Pitz MW¹, Musto G, Navaratnam S.; Sex as an independent prognostic factor in a population-based non-small cell lung cancer cohort; *Can Respir J*. Jan-Feb;20(1):30-4. 2013
96. Denoix PF. Enquete permanent dans les centres anticancereux. *Bull Inst Natl Hyg*;1: 70-5. 1946
97. Goldstraw P. International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology. 1st ed. Florida, USA: Editorial Rx Press; 2009.
98. Köksal Deniz, Akduman Seha; Akciğer Kanserinde 7. TNM Evrelemesinden 8.'ye Doğru; *Tuberk Toraks*;62(1): 79-84s, 2014
99. Araki K, Hashimoto K, Ardyanto TD, et al. Co-expression of Cox-2 and EGFR in stage I human bronchial adenocarcinomas. *Lung Cancer*;45:161–9p, 2004

100. Kim HS, Youm HR, Lee JS, Min KW, Chung JH, Park CS. Correlation between cyclooxygenase-2 and tumor angiogenesis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*; 42:163–70. 2003
101. Yuan A, Yu CJ, Shun CT, et al. Total cyclooxygenase-2 mRNA levels correlate with vascular endothelial growth factor mRNA levels, tumor angiogenesis and prognosis in non-small cell lung cancer patients. *Int J Cancer*; 115:545–55p, 2005
102. Dohadwala M, Luo J, Zhu L, et al. Non-small cell lung cancer cyclooxygenase-2-dependent invasion is mediated by CD44. *J Biol Chem*; 276:20809-20812p. 2001
103. Jiang H, Wang J, Zhao W.; Cox-2 in non-small cell lung cancer: A meta analysis; *Clin Chim Acta*. 18; 419: 26-32p. 2013
104. Zhan Ping, Qian Qian, Yu Li-Ke; Prognostic value of COX-2 expression in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis; *J Thorac Dis*;5(1):40-47p. 2013
105. Nakatsugawa M, Takahashi A, Hirohashi Y, Torigoe T, Inoda S, Murase M, Asanuma H, Tamura Y, Morita R, Michifuri Y, Kondo T, Hasegawa, Takahashi H, Sato N; SOX2 is overexpressed in stemlike cells of human lung adenocarcinoma and augments the tumorigenicity, *Lab Invest.* ; 91(12): 1796-804p. 2011
106. Xiang R, Liao D, Cheng T, Zhou H, Shi Q, Chuang TS, Markowitz D, Reisfeld RA, Luo Y.; Downregulation of transcription factor SOX2 in cancer stem cells suppresses growth and metastasis of lung cancer, *Br. J. Cancer*. 26;104(9):1410-7p. 2011
107. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer*;8:755–768p. 2008
108. Gontan C, de Munck A, Vermeij M, Grosveld F, Tibboel D, et al Sox2 is important for two crucial processes in lung development: branching

morphogenesis and epithelial cell differentiation. *Dev Biol.*; 317: 296–309p. 2008

109. Graham V, Khudyakov J, Ellis P, Pevny L SOX2 functions to maintain neural progenitor identity. *Neuron*; 39: 749–765p. 2003

110. Bi Nan, Yang Ming, Zhang Li, et al.; Cyclooxygenase-2 Genetic Variants Are Associated with Lung Cancer Survival in Unresectable Locally Advanced Non -Small Cell; *Clin Cancer Res*; 16: 2383-2390p. 2010

111. Spira A, Ettinger DS: Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004, 350:379-392p, 2004.

112. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM, Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*; 132:29S-55S. 2007

113. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol*;13: 1221-30p. 1995

114. Donnem T, Bremnes RM, Busund LT, et al. Gene expression assays as prognostic and predictive markers in early stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*; 4:212-3p. 2012

115. Osarogiagbon RU. Predicting survival of patients with resectable non-small cell lung cancer: Beyond TNM. *J Thorac Dis*;4:214-6p. 2012

116. Liu SK, Olive PL, Bristow RG. Biomarkers for DNA DSB inhibitors and radiotherapy clinical trials. *Cancer Metastasis Rev*;27:445–58p. 2008

117. Shields TW, Yee J, Conn JH et al. Relationship of cell type and lymph node metastasis to survival of resection of bronchial carcinoma. *Ann Thorac Surg*;20: 501-10p. 1975

118. Bekçi Taha Tahir, Bayrak Erdal Nuray, İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağ kalımı etkileyen faktörlerin analizi; Tıp Araştırmaları Dergisi: 4(3): 19-23s. 2006
119. Morgensztern D, Wagar S, Subramanian J, Gao F, Trinkaus K, Govindan R. Prognostic significance of tumor size in patients with stage III non-small cell lung cancer. A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) survey from 1998 to 2003. J Thorac Oncol;7: 1479-84p. 2012
120. Flieder DB, Port JL, Korst RJ, Christos PJ, Levin MA, Becker DE, et al. Tumor size is a determinant of stage distribution in T1 non-small cell lung cancer. Chest;128:2304-8p. 2005
121. Christian C, Erica S, Morandi U. The prognostic impact of tumor size in resected stage I non-small cell lung cancer: evidence for a two thresholds tumor diameters classification. Lung Cancer;54: 185-91p. 2006
122. Yano T, Morodomi Y, Ito K, Yoshida T, Haro A, Shoji F, et al. Verification of the newly proposed T category (seventh edition of the tumor, node, and metastasis classification) from a clinicopathological viewpoint in non-small cell lung cancerspecial reference to tumor size. J Thorac Oncol;5: 45-8p. 2010
123. Veeramachaneni NK, Battafarano RJ, Meyers BF, Zoole JB, Patterson GA. Risk factors for occult nodal metastasis in clinical T1N0 lung cancer: a negative impact on survival. Eur J Cardiothorac Surg; 33: 466-9p. 2008
124. Lin PY, Chang YC, Chen HY, Chen CH, Tsui HC, Yang PC. Tumor size matters differently in pulmonary adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. Lung Cancer;67: 296-300p. 2010
125. Mujoomdar A, Austin JH, Malhotra R, Powell CA, Pearson GD, Shiau MC, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-

small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology*;242:882-8p. 2007

126. Yılmaz Huri Özkan, Saygı Attila, Sarıman Nesrin, Maraşlı Dida, Düzgün Yeliz, Köksal Hülya, Örki Alpay; Akciğer kanseri güncel klinik TNM Evrelemede T evresi ile nodal metastaz arasındaki ilişki; *Türk Gogus Kalp Damar*;20(1):101-106p. 2012

127. Koyi H, Hillerdal G, Branden E. Patient's and doctor's delays in the diagnosis of chest tumors. *Lung Cancer*; 35: 53-7p. 2002

128. Rusch V, Baselga J, Cordon-Cardo C, et al. Differential expression of the epidermal growth factor receptor and its ligands in primary non-small cell lung cancers and adjacent benign lung. *Cancer Res*; 53: 2379–2385p. 1993

129 Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (the ideal 1 trial). *J Clin Oncol*; 21: 2237–2246p. 2003

130.Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA*; 290: 2149–2158p. 2003

131. Cadranel J, Lizard S, Mauguena, et al. Impact of clinical and biological markers on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small-cell cancer (NSCLC) treated by erlotinib:results of the ermetic cohort. [www. meet-ics.com/wcllc2009/pdf/PosterDiscussionSession-Sunday2August2009. pdf](http://www.meet-ics.com/wcllc2009/pdf/PosterDiscussionSession-Sunday2August2009.pdf) Date last accessed: September 30, 2010.

132. Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med*; 2: e17. 2005

133. Selinger CI, Rogers TM, Russell PA, et al. Testing for ALK rearrangement in lung adenocarcinoma-a multicenter comparison of immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization, modern pathology, 87. 2013
134. Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*;115:1723-33. 2009
135. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol*;22:508-15. 2009
136. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med*;363:1734-9. 2010
137. Sasaki T, Koivunen J, Ogino A, et al. A novel ALK secondary mutation and EGFR signalling cause resistance to ALK kinase inhibitors. *Cancer Res*;71:6051-60. 2011
138. Cooper Wendy A., Lam David C. L., O'Toole Sandra A., Minna John D. Molecular biology of lung cancer. *J.Thoracic Disease*; 5(S5): S479-S490. 2013
139. Lauro S, Onesti CE, Righini R, Marchetti P. The use of bevacizumab in non-small cell lung cancer: an update. *Anticancer Res*; 34(4):1537-45p. 2014
140. Lynch NR, Castes M, Astoin M, et al. Mechanism of inhibition of tumor growth by aspirin and indomethacin. *Br J Cancer*; 38: 503-512p. 1978
141. Pollard M, Luckert PH. Indomethacin treatment of rats with dimethylhydrazine-induced intestinal tumors. *Cancer Treat Rep*; 64:1323-1327p. 1980

142. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr, et al. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med*; 325:1593-1596p. 1991
143. Suh O, Mettlin C, Petrelli NJ, et al. Aspirin use, cancer, and polyps of the large bowel. *Cancer*; 72: 1171-1177p. 1993
144. Wolff H, Saukkonen K, Anttila S, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Res*; 58: 4997-5001p. 1998
145. Hosomi Y, Yokose T, Hirose Y, et al. Increased cyclooxygenase 2 (COX-2) expression occurs frequently in precursor lesions of human adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer*; 30: 73-81p. 2000
146. Tsujii M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 94: 3336-3340p. 1997
147. Tomozawa S, Nagawa H, Tsuno N, et al. Inhibition of haematogenous metastasis of colon cancer in mice by a selective COX-2 inhibitor, JTE-522. *Br J Cancer*; 81: 1274-1279p. 1999
148. Tsubochi H, Sato N, Hiyama M, et al Combined analysis of cyclooxygenase-2 expression with p53 and Ki-67 in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 82, 1198-204p. 2006.
149. Achiwa H, Yatabe Y, Hida T, et al Prognostic significance of elevated cyclooxygenase 2 expression in primary, resected lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res*, 5; 1001-5p. 1999
150. Tsubochi H, Sato N, Hiyama M, et al Combined analysis of cyclooxygenase-2 expression with p53 and Ki-67 in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 82, 1198-204p. 2006
151. Denkert C, Köbel M, Pest S, et al Expression of cyclooxygenase 2 is an independent prognostic factor in human ovarian carcinoma. *Am J Pathol*, 160, 893-903p. 2002

152. Ristimäki A, Sivula A, Lundin J, et al Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Res*, 62, 632-5p. 2002
153. Berns A. Stem cells for lung cancer *Cell*? ; 121: 811–3p. 2005
154. Kim CF. Paving the road for lung stem cell biology: bronchioalveolar stem cells and other putative distal lung stem cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*;293:1092–8p. 2007
155. Giangreco A, Groot KR, Janes SM. Lung cancer and lung stem cells: strange Bedfellows. *Am J Respir Crit Care Med*; 175:547–53p. 2007
156. Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell*; 121:823 – 35p. 2005
157. Sullivan JP, Spinola M, Dodge M, Raso MG, Behrens C, Gao B, Schuster K, Shao C, Larsen JE, Sullivan LA, Honorio S, Xie Y, Scaglioni PP, DiMaio JM, Gazdar AF, Shay JW, Wistuba II, Minna JD. Aldehyde dehydrogenase activity selects for lung adeno carcinoma stem cells dependent on notch signaling. *Cancer Res*. 1;70(23): 9937-48p. 2010
158. J.S. Moreb, J.R. Zucali, B. Ostmark, N.A. Benson, Heterogeneity of aldehyde dehydrogenase expression in lung cancer cell lines is revealed by Aldefluor flow cytometry-based assay, *Cytomet. B. Clin. Cytomet*. 72 281–289p. 2007
159. Okudela K, Woo T, Mitsui H, Suzuki T, Tajiri M, Sakuma Y, Miyagi Y, Tateishi Y, Umeda S, Masuda M, Ohashi K. Downregulation of ALDH1A1 expression in non-small cell lung carcinomas – its clinicopathologic and biological significance. *Int J Clin Exp Pathol*;6(1):1-12p. 2013
160. Alamgeer M, Ganju V, Szczepny A, Russell PA, Prodanovic Z, Kumar B, Wainer Z, Brown T, Schneider-Kolsky M, Conron M, Wright G, Watkins DN. The prognostic significance of aldehyde dehydrogenase

1A1 (ALDH1A1) and CD133 expression in early stage non-small cell lung cancer. *Thorax*; 68(12): 1095-104p. 2013

161. Ricci A, Greco S, Mariotta S, Felici L, Bronzetti E, Cavazzana A, Cardillo G, Amenta F, Bisetti A, Barbolini Neurotrophins and neurotrophin receptors in human lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol*. oct; 25(4): 439-46p. 2001

162. Sasi SP, Bae S, Song J, Perepletchikov A, Schneider D, Carrozza J, Yan X, Kishore R, Enderling H, Goukassian DA. Therapeutic non-toxic doses of TNF induce significant regression in TNFR2-p75 knockdown Lewis lung carcinoma tumor implants. *PLoS One*. 24; 9(3). 2014

163. Cadieux C, Keding V, Yao L, Vadnais C, Drossos M, Paquet M, Nepveu A. Mouse mammary tumor virus p75 and p110 CUX1 transgenic mice develop mammary tumors of various histologic types. *Cancer Res*. 15;69(18):7188-97p. 2009

164. Davidson B, Lazarovici P, Ezersky A, Nesland JM, Berner A, Risberg B, Tropé CG, Kristensen GB, Goscinski M, van de Putte G, Reich R. Expression levels of the nerve growth factor receptors TrkA and p75 in effusions and solid tumors of serous ovarian carcinoma patients. *Clin Cancer Res*. ; 7(11) : 3457-64p. 2001

165. Zhu ZW, Friess H, Wang L, Bogardus T, Korc M, Kleeff J, Büchler MW. Nerve growth factor exerts differential effects on the growth of human pancreatic cancer cells. *Clin Cancer Res*. ;7(1):105-12p. 2001

166. Alberto Ricci, Stefania Greco, Salvatore Mariotta, Laura Felici, Elena Bronzetti, Andrea Cavazzana, Giuseppe Cardillo, Francesco Amenta, Alberto Bisetti, and Giuseppe Barbolini "Neurotrophins and Neurotrophin Receptors in Human Lung Cancer", *Am. J. Res. Cell. Mol. Biol*, Vol. 25, No. 4 pp. 439-446p. 2001

167. Quarcoo D, Schulte-Herbrüggen O, Lommatzsch M, Schierhorn K, Hoyle GW, Renz H, Braun A. Nerve growth factor induces increased airway

inflammation via a neuropeptide-dependent mechanism in a transgenic animal model of allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy*; 34(7): 1146-51p. 2004

168. Missale C, Codignola A, Sigala S, Finardi A, Paez-Pereda M, Sher E, Spano PF. Nerve growth factor abrogates the tumorigenicity of human small cell lung cancer cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Apr 28; 95(9): 5366-71p. 1998

169. Ricci A, Greco S, Mariotta S, Felici L, Bronzetti E, Cavazzana A, Cardillo G, Amenta F, Bisetti A, Barbolini; Neurotrophins and neurotrophin receptors in human lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol*. Oct; 25(4): 439-46p. 2001

ÖZGEÇMİŞ

Doğum Tarihi : 08.05.1983

Doğum Yeri : ADANA

Lise : 1997-2001 Kozan Yabancı Dil Ağırlıklı Lise

Üniversite :2001-2007 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp
Fakültesi

Tıpta Uzmanlık Eğitimi: 2009-2014 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp
Fakültesi Patoloji A.B.D.

Medeni Hali : Evli

